FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1977 N°102

# DEPISTAGE ET ANTIBIOTHERAPIE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE

## A PROPOS D'UNE ENQUETE EN COTE-D'OR

THESE

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 SEPTEMBRE 1977
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

HENRI PORTIER
NE LE 15 NOVEMBRE 1946
A ALGER (ALGERIE)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1977 N°

# DEPISTAGE ET ANTIBIOTHERAPIE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE

## A PROPOS D'UNE ENQUETE EN COTE-D'OR

THESE

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 SEPTEMBRE 1977
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

HENRI PORTIER
NE LE 15 NOVEMBRE 1946
A ALGER (ALGERIE)

# FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1977 N°

# DEPISTAGE ET ANTIBIOTHERAPIE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE

## A PROPOS D'UNE ENQUETE EN COTE-D'OR

## THESE

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 SEPTEMBRE 1977
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

HENRI PORTIER
NE LE 15 NOVEMBRE 1946
A ALGER (ALGERIE)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

## PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

### Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies Infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

.../...

## Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Histologie : P. ZAHND

## Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :

P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

.../...

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

---

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY

Membres : Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING
Monsieur le Professeur F. DESTAING
Monsieur le Professeur Agrégé A. KAZMIERCZAK

## SERMENT D' HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confié et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

A la mémoire de mon père

ses qualités d'homme et de médecin faisaient notre admiration. Nous espérons nous montrer digne de l'exemple qu'il a toujours été pour nous.

A ma mère,

A ma femme et à mes enfants Marc et Fanny,

A mes frères,

A mes beaux-parents,

A tous les miens,

Avec toute mon affection.

A Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY

Au cours de notre premier stage d'externe dont nous gardons un souvenir inoubliable et d'un semestre d'internat passés dans son service, nous avons apprécié la rigueur de son raisonnement et appris ce que les livres n'enseignent pas : le bon sens.

Qu'il trouve dans ce travail qu'il a bien voulu présider, l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Au cours des deux semestres d'internat passés dans son service, nous avons admiré ses qualités exemplaires de clinicien et d'organisateur.

C'est pour nous, un honneur de le compter parmi nos juges ; qu'il en soit remercié ici.

A Monsieur le Professeur F. DESTAING

qui nous a confié ce travail et qui nous fait l'honneur de nous accepter comme son élève.

La chaleur de son accueil, ses qualités humaines et son savoir en Pathologie Infectieuse et Tropicale ont pour nous une valeur d'exemple.

Au cours de la réalisation de cette thèse, nous avons bénéficié de son soutien constant. Puisse-t-il trouver ici un témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé A. KAZMIERCZAK

qui nous a ouvert les portes de son laboratoire et nous a honoré de son amitié.

Il nous a permis de réaliser notre enquête sérologique, il nous a guidé dans nos recherches thérapeutiques et nous a fait profiter de ses grandes connaissances en Bactériologie.

Nous espérons que ce travail lui donnera satisfaction et souhaitons être digne de sa confiance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

- Externat

Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY
Monsieur le Professeur agrégé P. LOUIS
Monsieur le Professeur H. VIARD
Monsieur le Professeur agrégé S. BRIET
Monsieur le Professeur F. CABANNE
Monsieur le Docteur M. KOECHLIN
Monsieur le Professeur R. PUTELAT
Monsieur le Docteur L. CHESSEBEUF
Monsieur le Docteur J. HERARD

- Internat

Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING
Monsieur le Professeur F. DESTAING
Monsieur le Professeur agrégé F. MARTIN
Monsieur le Professeur P. CORTET
Monsieur le Professeur J. DEDREUX
Monsieur le Professeur agrégé A. KAZMIERCZAK
Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY
Monsieur le Docteur J. COMBET
Monsieur le Professeur agrégé P. LOUIS

que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance pour leur enseignement.

A J.B., à SAM, à HERVE en témoignage de mon amitié.

A mes amis J.F. COUAILLIER et R. GARAUDET en souvenir des longues heures passées ensemble à préparer le concours d'Internat.

A tous mes amis de l'Internat et de l'Assistanat de DIJON.

Au Docteur CHATELAIN

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de DIJON.

Je lui dois la réalisation de l'enquête sérologique. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de mon estime et de ma reconnaissance.

Aux donneurs de sang qui ont bien voulu se prêter à la réalisation de ce travail.

Aux infirmières, laborantines et secrétaires du Centre de Transfusion Sanguine qui ont accepté avec le sourire le surcroît de travail que je leur demandais.

A Mademoiselle M.C. GAILLARD et à Alain BREUILLOT pour leur aide technique si amicale.

A Madame M. LOCHARD, avec mes remerciements pour l'intérêt qu'elle a porté à cette enquête.

A Mademoiselle A. SIEBOR, dont l'efficacité et les compétences m'ont été d'un grand secours. Avec toute mon amitié.

Nous remercions Monsieur MAHIEU et les Laboratoires ROUSSEL qui ont assuré la photocopie des cartes en couleur.

# P L A N

INTRODUCTION

1ère PARTIE : LES NOTIONS FONDAMENTALES

1- Etiologie
2- Pathogénie
3- Fréquence de la brucellose humaine dans le monde
4- Diagnostic biologique de la brucellose

2ème PARTIE : LES ETUDES PERSONNELLES

1- Dépistage de la brucellose humaine en Côte d'Or
2- Antibiothérapie de la brucellose

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

# I N T R O D U C T I O N

La brucellose, disait NICOLLE au début du siècle, est une maladie d'avenir. Les travaux de MELNOTTE ( 70 ) et de RENOUX ( 100 ) ( 101 ) (102 ) ont bien montré son incidence grandissante dans la campagne française, sous des formes presque toujours inapparentes ou méconnues.

Nous avons été frappés, au cours de nos différents stages dans le Service des Maladies Infectieuses et dans le Service de Bactériologie de l'Hôpital de Dijon, par le grand nombre de brucelliens et la fréquence des hémocultures et des sérologies positives, alors qu'en Côte d'Or, l'endémie parait peu importante si l'on en croit le nombre de cas déclarés.

Nous avons été étonnés de revoir certains malades à plusieurs reprises et de ne pouvoir faire souvent la distinction entre une rechute et une réinfection. Quoiqu'il en soit, la fréquence des reprises évolutives nous semble imposer la recherche de nouvelles méthodes de diagnostic et de nouveaux moyens thérapeutiques plus adaptés à la physio-pathogénie de l'affection.

C'est pour répondre à ces questions sur la fréquence de la maladie, sur les difficultés de son diagnostic et sa résistance à la thérapeutique que le Professeur F. DESTAING nous a demandé de consacrer à la brucellose notre thèse inaugurale.

Dans une première partie, nous avons voulu rappeler quelques notions fondamentales concernant l'étiologie, la pathogénie et le diagnostic biologique de cette infection, et nous avons cherché à dresser les cartes de sa morbidité à travers le monde.

.../...

Dans notre seconde partie, nous rapportons les résultats de nos enquêtes personnelles sur le dépistage de la brucellose humaine en Côte d'Or par la sérologie puis l'intra-dermo-réaction à la mélitine. Nous envisageons pour terminer, l'apport de la rifampicine dans l'antibiothérapie de la maladie.

# 1ère PARTIE

# LES NOTIONS FONDAMENTALES

Il n'est pas dans notre intention d'analyser l'ensemble des problèmes posés par la brucellose humaine ; nous voulons simplement envisager à tour de rôle les aspects étiopathogéniques et épidémiologiques de la maladie, puis faire une mise au point sur les différents tests sérologiques et allergiques à notre disposition pour le diagnostic biologique et les enquêtes épidémiologiques.

## 1- ETIOLOGIE

Les bactéries du genre "Brucella" appartiennent à la famille des Parvobacteriaceae et elles ont un certain nombre de caractères en commun.

### 1.1- Caractères généraux des Brucella

#### 1.1.1- Morphologie

Dans le cinquième rapport du comité d'experts de la brucellose (29 ), le genre brucella a été défini de la façon suivante : ce sont des coccobacilles ou de petits bâtonnets, mesurant 0,6 à 1,5 µ de long, isolés ou, plus rarement, disposés en chaînes courtes ; ils ne sont pas mobiles, ne forment pas d'endospores et ne prennent pas la coloration de Gram. Ils sont chimioorganotrophes, c'est-à-dire qu'ils tirent l'énergie nécessaire à leurs biosynthèses de l'oxydation d'un ou de plusieurs substrats organiques ; cette oxydation s'effectue par des réactions chimiques d'oxydo-réduction qui aboutissent à la biosynthèse de métabolites intermédiaires porteurs de liaisons riches en énergie.

#### 1.1.2- Culture

Ce sont des germes aérobies stricts ; certains d'entre eux exigent une atmosphère enrichie en CO2 (5 à 10 %) en particulier pour l'isolement initial. Leur croissance est très lente, cinq jours en

.../...

moyenne mais elle peut demander 2 à 3 semaines. Les vitamines de type thiamine, niacine et biotine sont indispensables à leur croissance. Parmi les milieux commerciaux, le comité d'experts recommande la gélose trypticase soja, la gélose tryptosée et la gélose Albimi contenant du sérum. Le pH optimum de culture est compris entre 6,6 et 7,4 et la température la plus favorable est 37°C.

C'est HENRY ( 52 ) qui a décrit le premier, pour les Brucella, des colonies lisses ("Smooth", S), intermédiaires (I) et rugueuses ("Rough", R). Le passage de la forme S à la forme R s'appelle une dissociation et entraine une perte de la virulence du germe. Cette "dissociation" n'est jamais réversible, que ce soit dans les conditions naturelles, dans des milieux favorables, in vitro ou in vivo ( 66 ). La dissociation est favorisée par une culture prolongée en milieu liquide ; donc, après un prélèvement sur milieu liquide, il importe de procéder rapidement à un repiquage sur milieu solide pour éviter ce phénomène. En effet, le typage précis d'une souche ne peut être réalisé que si elle est "lisse" ( S ).

1.1.3- Etude en microscopie électronique

Pour toutes les bactéries, les constituants internes (appareil nucléaire et cytoplasme) sont entourés par une membrane cytoplasmique avec ses invaginations internes (les mésosomes), une paroi et éventuellement une capsule. Au microscope électronique, la paroi présente une structure homogène chez les bactéries à Gram positif et une structure stratifiée chez les bactéries à Gram négatif avec, de dehors en dedans : une enveloppe externe, une couche dense et une éventuelle couche interne (espace périplasmique).

La paroi des Brucella se distingue morphologiquement de celles des autres bactéries à Gram négatif et en particulier des Enterobactéries, par exemple E. Coli ( 37 ) :

- l'enveloppe externe (9 nm) à triple feuillet est plus étroitement associée à la couche dense. Après coloration par l'acide

.../...

phosphotungstique qui révèle les polyosides, le feuillet externe n'est pas visible au microscope électronique chez les Brucella à forme R.

- la couche dense est plus épaisse (3 à 5 nm).

- l'espace périplasmique existe mais il est moins épais chez les Brucella à forme S (3 à 6 nm) que chez les Brucella à forme R (3 à 30 nm).

1.1.4- Constitution biochimique et antigénique

- L'enveloppe externe est constituée principalement de phospholipides, de protéines et de lipopolysaccharides (LPS).

. Chez les Brucella à forme S, le lipopolysaccharide ou LPS (S) représente l'endotoxine ; il est porteur des antigènes A et M qui sont responsables de la plupart des réactions sérologiques à l'infection, de l'hypersensibilité cutanée de type immédiat et de l'anaphylaxie. L'analyse immunologique montre une identité antigénique partielle entre ce LPS et le LPS, fraction f5, de Yersinia enterocolitica type IX ( 34 ) ( 56 ). AHVONEN, le premier, en 1968, a signalé l'existence d'anticorps agglutinant les brucelles dans le sérum des sujets faisant une infection à Yersinia enterocolitica. Ultérieurement ( 3 ), il a rapporté une série de 24 malades qui avaient un taux d'agglutinines élevé à la fois contre Brucella et Yersinia enterocolitica type IX et qui présentaient dans la plupart des cas des manifestations cliniques évocatrices d'une Yersiniose (adénolymphite mésentérique et érythème noueux notamment).

Nous avons eu récemment dans le service des maladies infectieuses (Pr. DESTAING), un malade qui présentait une septicémie à rechutes à Yersinia enterocolitica type IX et dont le sérum contenait des agglutinines antibrucella comme l'attestent les résultats sérologiques suivants :

| Séro-diagnostic | 18.12.76- | 7. 1.77- | 26. 2.77- | 30. 3.77- | 20.5.77 |
|---|---|---|---|---|---|
| Wright | 1/160 | 1/320 | 1/640 | 1/320 | 1/1280 |
| Fixation du complément | 1/256 | 1/256 | 1/512 | 1/512 | 1/1024 |
| Immunofluorescence | - | 1/800 | 1/800 | 1/400 | 1/1600 |

.../...

Pour écarter la possibilité d'une brucellose ancienne "réactivée" ou même d'une brucellose concomittante, nous avons pratiqué à deux reprises une IDR à la mélitine qui était négative le 10.1. et le 25.5.77. Cette observation confirme donc de façon indiscutable l'existence d'anticorps actifs contre Brucella et Y. enterocolitica. AHVONEN ( 3 ) a bien souligné le problème diagnostic posé par cette communauté antigénique ; en effet, en dehors des cas où les hémocultures sont positives (comme chez notre malade), le diagnostic différentiel ne peut être établi par les réactions d'agglutination. DIAZ et DORRONSORO ( 35 ) ont proposé l'utilisation de la réaction de précipitation sur gélose qui révèle les anticorps spécifiques de chaque germe. Nous devons signaler par ailleurs que ce malade avait aussi des agglutinines actives contre l'antigène O de Salmonella para-B, puisque le sérodiagnostic de Widal était positif au 1/200 à deux reprises (décembre 1976 et janvier 1977). En 1975, CORBEL ( 30 ) a immunisé un lapin avec les Salmonelles du groupe N ; l'antisérum ainsi obtenu agglutinait également les Brucelles et Y. enterocolitica type IX, ce qui suppose une communauté antigénique entre ces 3 germes.

. Chez les Brucella à forme R, on met en évidence un autre lipopolysaccharide, le LPP (R) ; sa structure est analogue au LPS (S) et il est porteur de l'antigène R qui est commun à toutes les Brucella avec des sites antigéniques spécifiques de Br. ovis et Br. canis.

- La couche dense représente la structure de base de la paroi : le peptidoglycane (ou mureine). Cette structure possède des propriétés vaccinales ( 97 ) ( 106)liées à une structure moléculaire à déterminer. On peut seulement relever que le mécanisme de l'immunité serait en rapport avec la production de facteurs sériques qui augmenteraient la phagocytose et l'inhibition des Brucella dans les macrophages normaux et immuns ( 96).

- L'espace périplasmique contient essentiellement des enzymes dont certaines pourraient être autolytiques ( 36 ).

.../...

Tableau 1 : Caractères différentiels généraux des espèces du genre Brucella et de leurs biotypes.

| Espèce | Biotype | Besoins en $CO_2$ | Production de $H_2S$ | Pousse en présence de * | | | | Agglutination par | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Fuchsine basique | | Thionine | | Sérum mono-spécifique | | Sérum anti-rugueux |
| | | | | II | III | I | II III | A | M | |
| Br-melitensis | 1 | - | - | + | + | - | + + | - | + | - |
| | 2 | - | - | + | + | - | + + | + | - | - |
| | 3 | - | - | + | + | - | + + | + | + | - |
| Br-abortus | 1 | +/- | +4j | + | + | - | - - | + | - | - |
| | 2 | + | + | - | - | - | - - | + | - | - |
| | 3 | +/- | + | + | + | + | + + | + | - | - |
| | 4 | +/- | + | + | + | - | - - | - | + | - |
| | 5 | - | - | + | + | - | + + | - | + | - |
| | 6 | - | +/- | + | + | - | + + | + | - | - |
| | 7 | - | +/- | + | + | - | + + | + | + | - |
| | 8 | + | - | + | + | - | + + | - | + | - |
| | 9 | +/- | + | + | + | - | + + | - | + | - |
| Br-suis | 1 | - | +5j | - | - | + | + + | + | - | - |
| | 2 | - | - | - | - | - | + + | + | - | - |
| | 3 | - | - | + | + | + | + + | + | - | - |
| | 4 | - | - | + | + | + | + + | + | + | - |
| Br-neotomae | | - | + | - | - | - | - + | + | - | - |
| Br-ovis | | + | - | + | + | + | + + | - | - | + |
| Br-canis | | - | - | - | - | + | + + | - | - | + |

* la différenciation des espèces se fait sur gélose avec des concentrations variables de colorant I = 1/25000
II = 1/50000
III = 1/100000

- La membrane cytoplasmique se présente comme un double feuillet de phospholipides qui emprisonnent irrégulièrement des structures protéiques. C'est à ce niveau que la biosynthèse de la paroi, et en particulier du LPS, serait en grande partie effectuée.

- Enfin, dans le cytoplasme, on individualise une structure protéique, la brucelline ( 38 ), produit actif qui interviendrait dans les réactions d'hypersensibilité retardée, en particulier au cours de l'intradermoréaction à la mélitine de BURNET.

### 1.2- Les différentes variétés de Brucella

Les espèces du genre Brucella forment un groupe génétique homogène caractérisé, entre autres, par la teneur en guanine-cytosine (G-C %) de leur ADN qui varie de 56 à 58 moles pour 100. Chez tous ces membres, les séquences de polynucléotides présentent de nettes similitudes.

#### 1.2.1- Critères d'identification classiques

Aux trois espèces classiques, Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis, sont venues s'ajouter depuis quelques années trois espèces "mineures", tout au moins en pathologie humaine : Brucella neotomae, Brucella ovis, Brucella canis. De plus, on connait aussi à l'intérieur des principales espèces, des biotypes différents (1,2,...) ; dans tous les cas, le biotype 1 est celui qui donne le résultat habituel dans les épreuves classiques.

La différenciation des espèces repose classiquement sur les critères établis par HUDDLESON ( 54 ). En pratique, les caractères culturaux, biochimiques et antigéniques qui permettent de porter le diagnostic de Brucella sont les suivants (cf. tableau 1) :

- caractères morphologiques et culturaux avec en particulier l'exigence ou non d'une atmosphère enrichie en $CO_2$ ;
- caractères biochimiques : métabolisme oxydatif (aérobies stricts) ; production d'uréase et de $SH_2$ avec notion de temps pour cette production ;

.../...

- action bactériostatique de colorants basiques (thionine et fuchsine).

Ces tests sont complétés par la méthode de WILSON et MILES ( 127 ) qui permet de caractériser le type antigénique par agglutination avec des sérums monospécifiques antiabortus (A) et antimelitensis (M) (cf tableau 1).

Précisons maintenant certains caractères de ces différentes espèces :

- Brucella melitensis. Les souches possèdent en général un antigène M prédominant. Elles sont pathogènes pour les caprins et les ovins, mais elles peuvent infecter d'autres espèces comme les bovins et l'homme. Il existe 3 biotypes différents.

- Brucella abortus. Les souches possèdent en général un antigène A prédominant et elles sont pathogènes pour les bovins, mais elles peuvent aussi infecter l'homme. On connait 9 biotypes différents.

- Brucella suis. Ces souches possèdent en général un antigène A prédominant ; elles sont pathogènes pour les porcins, mais aussi parfois pour le lièvre et l'homme. Quatre biotypes différents ont été individualisés.

- Brucella neotomae. Elle possède un antigène A prédominant. Elle parasite le néotome (Neotoma lepida Thomas) chez qui elle a été isolée pour la première fois dans l'Ouest des Etats-Unis (118 ). Elle n'a pas encore été isolée chez l'homme.

- Brucella ovis. Ces souches ne sont jamais en phase lisse (S) et par conséquent ne possèdent pas les antigènes A et M des Brucella lisses, mais uniquement l'antigène R. Elles sont pathogènes pour les ovins (épididymite du bélier et parfois avortements chez la brebis), chez qui elles ont été isolées pour la première fois en Nouvelle-Zélande et en Australie (19 ).

- Brucella canis. Elle possède les mêmes caractères antigéniques que Br. ovis. Elle est pathogène pour le chien (épididymite et avortements) et a été isolée pour la première fois chez le chien "beagle" ( 21 ).

.../...

Tableau 2 : Test de lyse par le phage Tb et oxydation des substrats.

| Espèce | Lysé par le phage | | Acides aminés | | | | | | | | Glucides | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DCE | $10^4$ X DCE | D-alanine | L-alanine | L-asparagine | L-glutamate | DL-ornithine | DL-citrulline | L-arginine | L-lysine | L-arabinose | D-galactose | D-ribose | D-xylose |
| Br-melitensis 1 à 3 | - | - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Br-abortus 1 à 9 | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | + | + | + | ± |
| Br-suis type 1 | - | + | ± | ± | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Br-suis type 2 | - | + | - | - | ± | + | + | + | + | - | + | ± | + | + |
| Br-suis type 3 | - | + | + | ± | - | ± | + | + | + | + | - | - | + | ± |
| Br-suis type 4 | - | + | + | - | - | ± | + | + | + | + | - | - | + | - |
| Br-nèotomae | - | + | + | ± | + | + | - | - | - | + | + | + | ± | ± |
| Br-ovis | - | - | + | ± | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Br-canis | - | - | + | ± | - | + | + | + | + | + | ± | ± | + | - |

\+ = oxydé par toutes les souches

\- = oxydé par aucune souche

± = oxydé par certaines souches

DCE = dilution courante d'épreuve

En utilisant les critères cités au tableau 1 et en se servant de cultures en phase lisse, la grande majorité des germes isolés peuvent être rattachés à l'une ou l'autre des trois grandes espèces. Cependant, un certain nombre de souches présentent des caractères équivoques qui les rendent difficilement classables ; c'est pourquoi on effectue actuellement des recherches supplémentaires.

1.2.2- Critères complémentaires actuels

Au sein d'une même espèce bactérienne (cf. Salmonella) ou d'un même groupe bactérien (cf. Brucella), il est possible d'individualiser des souches différentes qui ne se distinguent pas par les procédés bactériologiques classiques. En ce qui concerne les Brucella, on dispose actuellement de deux méthodes : la lysotypie et les tests d'oxydation métabolique (cf. tableau 2).

a) la lysotypie ou action des brucellaphages. La lysotypie consiste à étudier l'éventuelle action bactériolytique des bactériophages (ou phages) mis en contact avec les bactéries à une concentration minimale appelée dilution courante d'épreuve (DCE) ou à des concentrations plus élevées. Ce sont MEYER et MORGAN ( 71 ) ( 75 ) qui ont appliqué les premiers cette méthode pour le typage des brucelles. Le phage couramment utilisé est celui de Tbilissi (phage Tb) ; c'est le phage de référence.

La plupart des cultures de Br. abortus sont lysées par le phage Tb à la DCE ; la plupart des cultures de Br. suis et de Br. neotomae ne le sont qu'à 10 000 X DCE et les cultures de Br. melitensis ne sont lysées ni à la DCE ni à 10 000 X DCE ( 5 ). Il faut signaler que les cultures rugueuses (R) de Brucella, quelque soit leur type, ne sont pas affectées par les concentrations phagiques les plus élevées.

b) Mesure de l'activité respiratoire ou tests d'oxydation métabolique. MEYER et CAMERON ( 72 ) ( 73 ) ( 74 ) ont mis en évidence des différences dans le métabolisme oxydatif des brucelles vis

.../...

à vis de certains acides aminés et de glucides. Leurs recherches ont porté sur 18 substrats et les 600 souches étudiées ont pu être classées en 3 groupes correspondant aux 3 espèces classiques, même en ce qui concerne les souches de Brucella difficiles à diagnostiquer par les tests classiques d'identification. Par la suite, on a pu confirmer ainsi l'individualisation de Br. neotomae et Br. canis. En France, la valeur de la méthode a été confirmée par PHILIPPON ( 86 ) ( 87 ) qui préconise l'étude métabolique de 12 substrats et en particulier de l'erythritol dont on reparlera au chapitre pathogénique.

Ces tests d'oxydation métabolique présentent par ailleurs un grand intérêt épidémiologique. Sur 1005 souches isolées en Angleterre et au Portugal, MOREIRA-JACOB ( 78) a montré que les biotypes les plus fréquents étaient Br. melitensis biotype 1 et Br. abortus biotype 1 ; dans cette étude, qui porte sur plusieurs années, l'auteur n'a trouvé aucune souche de Br. melitensis biotype 2 ou 3 et aucune souche de Br. abortus biotype 5, 7, 8 ou 9, et il remet en question la réalité taxonomique de ces biotypes non isolés. On ne peut néanmoins accepter ce type de conclusion car PHILIPPON ( 87 ) a mis en évidence 6 biotypes 2 dans une série de 22 infections à Br. melitensis et ROUX constate l'extension considérable de ce même biotype dans le midi de la France.

1.2.3- <u>En conclusion et en pratique</u>, d'après les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques, le diagnostic de Brucella ne pose pas de problèmes bactériologiques particuliers. La détermination de l'espèce sera effectuée par le typage antigénique à l'aide des sérums monospécifiques et par la lysotypie à l'aide du phage Tb. Le plus souvent, le diagnostic des Brucella les plus fréquentes (Br. melitensis, Br. abortus et Br. suis) pourra être ainsi posé. En cas de doute, il faudra recourir aux tests d'oxydation métabolique qui ne peuvent être effectués que par un laboratoire spécialisé.

.../...

Pour illustrer ce que nous venons d'écrire, voici l'observation résumée d'une brucellose aigüe avec hémocultures positives à Brucella, dont le typage nous a posé quelques problèmes :

Monsieur IDZ... Gustave, 43 ans, travaille chez un marchand de bestiaux et il est continuellement en contact avec des bovins, des ovins et des porcins. Au mois de février 1976, il présente des sueurs nocturnes importantes et des frissons ; il continue à travailler, mais début mars, il constate que sa température est de 40°5. A l'entrée dans le service, on lui trouve une splénomégalie débordant le rebord costal de 2 travers de doigts, une neutropénie à 1500/mm3 avec une VS à 20 mm à la première heure et 8 hémocultures positives à Brucella avec un sérodiagnostic de Wright positif au 1/1280 et une fixation du complément au 1/1024. La souche isolée au laboratoire de Bactériologie avait les caractères suivants : culture sans exigence de $CO_2$, production d'$H_2S$ pendant plus de 96 heures, inhibition de la culture par la fuchsine basique, mais pas par la thionine. Ces caractères nous avaient fait penser à une Brucella suis (cf. tableau 1). Nous l'avons donc envoyée au Dr. VERGER de l'INRA de Nouzilly (Tours) pour une étude complète. Il a confirmé le caractère $CO_2$ indépendant, mais la souche ne produisait plus que des traces d'$H_2S$ au 4° jour et elle était inhibée par la fuchsine basique, mais pas par la thionine. Elle se présentait donc comme une Br. abortus. Malheureusement, cette souche est arrivée à Nouzilly en phase R et l'agglutination par les sérums monospécifiques, ainsi que la lysotypie, ne pouvaient être interprétées. Par contre, l'étude du métabolisme oxydatif a donné un profil caractéristique qui permettait de confirmer le diagnostic de Br. abortus (cf. tableau 2). Enfin, d'après les caractères classiques, cette souche pouvait appartenir au biotype 1 ou 4 et l'on a conclu, sur des arguments de fréquence, qu'il devait s'agir de Br. abortus biotype 1.

## 2- PATHOGENIE

Une meilleure compréhension de la brucellose et notamment de son évolution, spontanée ou sous traitement, ne peut être obtenue qu'en étudiant les relations qui s'établissent entre "l'hôte" infecté et l'agent infectant lui-même, la brucelle.

### 2.1- Virulence des Brucella chez l'homme

Bien qu'elles déterminent une symptomatologie clinique comparable, les trois principales espèces de brucelles ne possèdent pas la même virulence ( 115) : Br. melitensis provoque, en général, la maladie la plus sévère ; Br. suis est un peu moins virulente, tandis que Br. abortus, la moins virulente des trois, détermine le plus de formes frustes et de formes latentes. De plus, pour chacune de ces espèces, le passage de la forme lisse (S) à la forme intermédiaire (I) se traduit par une perte significative du pouvoir pathogène, alors que les propriétés antigéniques sont conservées. Ainsi, les souches isolées chez les sujets brucelliens donnent des cultures lisses et les souches en phase intermédiaire sont utilisées pour la préparation des vaccins et de l'antigène standard pour les réactions sérologiques.

Sur le plan biochimique, HUDDLESON et STAHL ( 55 ) ont montré que les souches les plus virulentes étaient celles qui produisaient le plus de catalase ; d'ailleurs, au cours d'un phénomène de dissociation, il y a une diminution parallèle de la virulence et de la production de catalase.

### 2.2- Pénétration des Brucella dans l'organisme

#### 2.2.1- Les sources de contamination

L'infection humaine se produit dans près de 90 % des cas après un contact direct avec des animaux infectés, ou des substances issues de ces animaux (secrétions génitales, produits d'avortements

.../...

ou de la mise bas). Dès 1919, SMITH ( 113) avait rapporté l'extraordinaire multiplication des brucelles dans le placenta et les membranes foetales chez les bovins. Cette localisation préférentielle des germes semble dûe à la présence en quantité importante dans ces tissus, d'érythritol. Cette substance qui stimule la culture des brucelles in vitro ( 85 ) ( 126), est retrouvée par ailleurs dans le placenta des chèvres, des brebis et des truies ( 59 ), femelles qui font des avortements brucelliens ; par contre, l'érythritol est absent du placenta de la femme, chez qui l'avortement, bien que possible (57 ), reste exceptionnel. Les brucelles ainsi libérées par la filière génitale des femelles infectées, souillent le milieu extérieur : l'air ambiant et aussi le fumier et le lisier qui constituent un milieu de survie pour ces germes pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Les brucelles sont aussi excrétées dans le lait et l'homme peut être contaminé en buvant du lait cru ou insuffisamment bouilli et également, en consommant des produits laitiers. Parmi ceux-ci, on retient surtout les fromages frais de fabrication artisanale dans lesquels les brucelles peuvent survivre 15 à 20 jours pour le fromage de chèvre, 60 jours pour le fromage de brebis et 90 jours pour le fromage à base de lait de vache. Dans les formages secs, la fermentation acide a provoqué la destruction des brucelles.

2.2.2- Les voies de pénétration

Les brucelles pénétrent dans l'organisme par voie cutanée ou par voie muqueuse.

a) La voie cutanée est à l'origine des brucelloses professionnelles dans 6 à 7 cas sur 10. La pénétration des bactéries s'effectue le plus souvent, à la faveur d'excoriations, notamment au niveau des mains, mais elle peut avoir lieu à travers une peau à priori indemne de toute lésion.

.../...

b) La muqueuse de l'arbre respiratoire et surtout du tube digestif (brucelloses urbaines) constitue une autre voie de pénétration des brucelles dans l'organisme. Dans le cas d'une contamination digestive, la diffusion des bactéries s'effectuerait au niveau de l'oropharynx car dans cette région, la muqueuse serait plus perméable qu'au niveau de la région gastro-intestinale ( 115).

c) De façon plus exceptionnelle, la contamination passe par la voie conjonctivale soit directement par une projection soit indirectement par l'intermédiaire des doigts souillés. Enfin, il existe des contaminations "accidentelles" : piqûre d'un doigt lors de la vaccination du bétail chez les vétérinaires ou inhalation de brucelles lors de manipulations au laboratoire. On peut concevoir aussi la possible intervention d'un "hôte intermédiaire" comme un arthropode hématophage.

Après avoir franchi la barrière cutanée ou muqueuse, les brucelles vont être drainées par les lymphatiques au niveau des ganglions loco-régionaux. Ensuite, il y aura une dissémination par voie hématogène, puis installation de localisations secondaires, essentiellement dans les organes contenant un système réticulo-endothélial (SRE) riche comme le foie, la rate, les ganglions et la moëlle osseuse.

### 2.3- Localisation intracellulaire des brucelles

Le caractère essentiel de l'infection brucellienne réside dans la localisation intracellulaire des germes dont la preuve a été apportée pour la première fois, chez les bovins, par SMITH (111 ) puis chez l'homme par MEYER (cité dans Mac CULLOUGH ( 66 ) ). De plus, si elles sont en phase S, les brucelles peuvent se multiplier dans ces cellules à l'abri des défenses de l'organisme. Il en résulte que la maladie peut évoluer vers la chronicité.

### 2.4- Réponses de l'organisme

#### 2.4.1- Les réponses non spécifiques

Dès l'apparition des brucelles dans l'organisme, (par voie cutanée ou par voie muqueuse) les polynucléaires et les histiocytes

.../...

affluent au niveau de la porte d'entrée pour phagocyter les bactéries. La phagocytose se poursuit au cours du drainage bactérien vers les relais ganglionnaires, puis dans les ganglions eux-mêmes.

Dans les phagocytes, les brucelles n'ont pas le même comportement selon qu'il s'agit d'histiocytes ou de polynucléaires. En effet, BRAUDE ( 17 ) a montré dans la brucellose expérimentale du cobaye et de la souris que la lésion fondamentale dans le foie était représentée par le granulome dont il distingue deux types : ceux formés presque exclusivement de cellules épithéliales, dérivant probablement de cellules de Kupffer largement parasitées et ceux formés d'un mélange de cellules épithélioides et de polynucléaires. Dans le premier type de granulome, le nombre de brucelles chute dès l'apparition des cellules épithélioides tandis que dans le deuxième type, la présence de polynucléaires explique certainement la persistance d'un nombre encore important de germes. Ces deux types de lésions sont retrouvés dans d'autres organes, et notamment la rate. Surtout, ils ont été reconnus chez l'homme, à l'examen microscopique du foie (117 ).

Lorsque les brucelles envahissent la circulation sanguine, elles échappent à l'activité bactéricide non spécifique du sérum qui se manifeste habituellement dans les maladies infectieuses, grâce à l'activation du complément par la properdine sérique. En effet, les brucelles issues d'une multiplication intra-cellulaire sont plus résistantes et surtout plus rapidement phagocytées par les polynucléaires et les cellules du système réticulo-endothélial ( 66 ).

Au total, la localisation intra-cellulaire des brucelles est néfaste pour l'hôte car, loin de provoquer la mort des germes, elle protège leur multiplication et favorise leur diffusion dans tout l'organisme, avec en particulier une focalisation dans les tissus comportant un SRE riche.

.../...

2.4.2- Les réponses spécifiques

La pénétration d'une bactérie (mosaïque d'antigènes) dans un organisme immuno-compétent entraine la réaction habituelle du système immunitaire :

a) les lymphocytes B sont activés et ils se transforment en plasmocytes qui vont secréter des immunoglobulines (IgM, IgG, IgA...) parmi lesquelles on distingue les immunoglobulines lytiques fixant le complément et les immunoglobulines non lytiques jouant le rôle d'opsonines.

b) les lymphocytes T sont également activés pour devenir des lymphocytes immuns qui interviennent dans la résistance spécifique cellulaire. Ce sont des cellules à vie longue qui gardent en mémoire le contact avec l'antigène et qui sont à l'origine des réactions d'hypersensibilité retardée. Ils secrètent des facteurs solubles (les lymphokines) parmi lesquels ils faut relever :

. les lymphokines de transfert permettant à un autre lymphocyte T de devenir immun sans contact avec l'antigène,

. les lymphokines cytotoxiques,

. et les lymphokines actives sur les macrophages.

c) les macrophages vont subir l'action de différentes lymphokines. Le "chemotactic Factor" (CF) provoque leur migration vers l'antigène. Le "Migration Inhibiting Factor" (MIF) les fixe in situ. Le "Macrophage Arming Factor" (MAF) les active en modifiant leur morphologie et leur métabolisme (macrophages armés).

Au niveau de leur membrane cytoplasmique, les macrophages possèdent des récepteurs spécifiques de la fraction Fc des immunoglobulines et de la fraction C3 activée du complément. Aussi, tout complexe antigène-anticorps, (avec éventuellement le complément activé jusqu'au stade C3) se fixera sur le macrophage et sera ainsi plus facilement phagocyté. Dans ces conditions, l'anticorps s'appelle une opsonine.

.../...

Les macrophages armés ont un métabolisme augmenté caractérisé, en particulier, par un accroissement du contenu lysosomal et une intense activité du reticulum endoplasmique. Ces changements sont associés à une augmentation du pouvoir bactéricide avec une destruction plus rapide et plus intense des bactéries ; cette activation n'est pas spécifique. Après une stimulation par une espèce bactérienne à multiplication intra-cellulaire (cf. listeria, brucella, corynebacterium parvum, B.K.), le macrophage est armé contre toutes les autres espèces.

L'action bactéricide de ces cellules est bien mise en évidence lorsque l'on injecte des brucelles à un animal déjà infecté ; il se produit au point d'injection une réaction inflammatoire intense dûe à des phénomènes d'hypersensibilité et l'on constate une phagocytose rapide avec destruction des brucelles. Cette constatation a conduit BURNET (cité dans SPINK ( 115) ) à faire une expérience sur lui-même : au décours de la brucellose aigüe qu'il avait contractée, il s'est injecté des brucelles (Br. melitensis) par voie sous-cutanée. Il a alors présenté de la fièvre, une adénopathie régionale et une réaction inflammatoire locale intense, à type d'abcès. Il en a conclu que le phénomène de Koch caractéristique de la tuberculose pouvait aussi s'appliquer à la brucellose.

### 2.5- Développement de l'infection brucellienne ( 66 )

#### 2.5.1- Au cours de la phase aigüe

Les brucelles, après avoir franchi la barrière cutanéo-muqueuse, sont drainées par les lymphatiques vers les adénopathies régionales, le plus souvent à l'intérieur des polynucléaires où elles prolifèrent. Au niveau ganglionnaire, elles se multiplient dans les phagocytes, mais certains sont détruits et libèrent des bactéries et des débris cellulaires qui vont stimuler la prolifération et l'activation des cellules mononucléées.D'autre part, certaines bactéries sont détruites et la libération de leur matériel antigénique vient activer les mécanismes de formation des anticorps. Une hypersensibilité spécifique des phagocytes se développe.

.../...

Ainsi, dans les ganglions, les mécanismes de défense sont essentiellement non spécifiques. C'est lorsqu'ils sont insuffisants que les brucelles vont continuer à se propager à travers tout l'organisme, le plus souvent à l'intérieur des polynucléaires et des mononucléaires.

Avec le développement de l'hypersensibilité spécifique, les réactions inflammatoires augmentent, entrainant des destructions cellulaires et bactériennes. D'où une libération plus grande d'endotoxine et des produits de l'inflammation, qui constitueront un important stimulus pour les réponses immunitaires, cellulaire et humorale.

Avec la progression de l'infection, les destructions cellulaires aboutissent à une libération importante de bactéries, qui va dépasser les capacités de phagocytose. Dès lors, la multiplication extra-cellulaire devient prépondérante. C'est ici qu'interviennent les facteurs humoraux spécifiques pour limiter l'extension de la maladie par une action bactéricide et opsonisante. Et l'infection se focalise désormais dans les granulomes.

Lorsque les facteurs cellulaires et humoraux contrôlent l'infection brucellienne, la phase cellulaire redevient prépondérante. Si un traitement adapté à cette localisation intracellulaire et suffisamment prolongé est entrepris, l'infection est vaincue et une immunité relative s'installe. Cependant, celle-ci reste précaire et les réinfections toujours possibles si le sujet garde un contact avec un milieu infectant. Il en est ainsi chez les éleveurs et les vétérinaires en particulier.

2.5.2- Au cours de la phase chronique

En cas de traitement insuffisamment long et adapté, ou en l'absence de traitement, le rôle néfaste de la localisation intracellulaire des brucelles va déterminer une évolution chronique. Cette

.../...

évolution est caractérisée par un équilibre instable entre les défenses humorale et cellulaire et la localisation intra-cellulaire. La rupture de cet équilibre sera la cause des multiples rechutes qui émaillent la maladie.

Mais si l'on observe attentivement les malades, au décours d'une brucellose aigüe, pendant plusieurs mois ou plusieurs années, il est toujours difficile d'interpréter de nouvelles poussées de brucellose sur le plan immunologique. La distinction entre la rechute et la réinfection n'est pas aisée, quand le sujet continue à être exposé journellement aux brucelles. Les examens biologiques dont on dispose actuellement ne permettent pas toujours de trancher de façon définitive entre ces deux possibilités et pourtant, cette distinction n'a pas qu'un intérêt théorique puisqu'une rechute traduit l'inefficacité du traitement. Avec Mac CULLOUGH ( 66), on peut donc comparer ces poussées de la brucellose aux rechutes du paludisme chronique.

Le problème se complique chez certains sujets qui présentent de grandes manifestations d'hypersensibilité aux antigènes brucelliens, comme le souligne SPINK ( 115) qui a observé chez quelques malades,des manifestations de brucellose aigüe après exposition à des antigènes de brucelles non viables. De tels épisodes peuvent aisèment être interprétés comme des rechutes ou des réinfections. On peut véritablement parler dans ce cas de "brucellose allergique" qui serait très fréquente chez les vétérinaires ( 92).

## 3- FREQUENCE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE DANS LE MONDE

Les réservoirs de virus de la brucellose (essentiellement les bovins, les caprins, les ovins et les porcins) existent dans tous les pays du monde et cela explique que la brucellose humaine soit une maladie présente à peu près partout, comme on peut le constater sur les cartes que nous avons établies à l'aide des statistiques les plus récentes de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), sur le nombre de cas déclarés par pays. Les renseignements obtenus sont fragmentaires, et certains, que nous signalerons, paraissent même un peu fantaisistes. Nous allons donc tenter de préciser ces chiffres à l'aide des enquêtes les plus caractéristiques et les plus récentes, avec un chapitre plus détaillé sur la fréquence de la brucellose humaine en France, ces dernières années. NOURRAIN ( 79 ), en 1969, a fait une revue de la littérature mondiale sur la fréquence des brucelloses latentes et nous lui emprunterons quelques chiffres.

### 3.1- Fréquence de la brucellose en Amérique (cf. carte n° 2)

#### 3.1.1- Amérique du Nord

- Aux USA, 246 cas ont été déclarés en 1974 (dont 4 dus à Br. canis), soit une morbidité de 0,11 pour 100 000 habitants. Ce chiffre peut paraitre faible mais il ne peut être mis en doute quand on connait la rigueur avec laquelle les enquêtes sont faites dans ce pays. En fait, l'explication se trouve dans le programme d'éradication de la brucellose dans le bétail qui a été lancé dès 1934. Ainsi, par les tests sérologiques, on trouvait, en 1934, 11,5 % de bovins infectés ; en 1950, 3,5 % des 6 millions de bovins testés étaient positifs et ce chiffre tombait à 1,1 % sur 10 millions en 1969 ( 20 ). Ce résultat n'a été obtenu qu'avec la pratique de l'abattage systématique des animaux infectés.

Cette diminution de fréquence dans le bétail, associée à la généralisation de la pasteurisation du lait, a permis de réduire

.../...

Carte nº 2 : Nombre de cas de brucellose déclarés en un an en Amérique

L'endémie est forte en Argentine, au Mexique et au Pérou

considérablement l'incidence de la maladie chez l'homme. Ainsi, 6 321 cas ont été déclarés en 1947 et seulement 231 en 1969 et même 168 en 1973. Les Etats les plus touchés ces dernières années sont l'Iowa, la Virginie, la Californie, le Texas et l'Illinois, qui représentent environ 50 % des cas déclarés. La plupart des cas enregistrés se voient chez des sujets en contact avec le bétail puisque 14 % seulement n'ont jamais de contact avec des animaux vivants ou morts. L'infection à Brucella suis, transmise par les porcs, est particulièrement fréquente aux USA puisqu'elle représente 37 % des cas.

- Au Mexique, la morbidité en 1973 avec 735 cas déclarés est de 1,31 pour 100 000 habitants.

3.1.2- Amérique du Sud

- Le Brésil n'a pas déclaré de cas de brucellose à l'OMS dans les années 1973 et 1974. Pourtant, SZYFRES (cité dans ASLANIAN ( 8 ) ), a trouvé 1 % de sérums positifs sur 19 955 examens sérologiques en 1954. Plus récemment, en 1966, PRATA ( 95) a analysé 1 594 sérums dans plusieurs groupes sociaux très différents les uns des autres de la région de Bahia, et il a trouvé 46 sérums positifs, soit 2,9 %.

- Des réserves identiques peuvent être faites en ce qui concerne l'Uruguay et le Paraguay. Pour ce dernier pays, par exemple, GALASSO, en 1957, (cité dans PACHECO ( 81 ) ), a trouvé 0,94 % de sérums positifs sur 4 422 échantillons adressés pour sérologie de la syphilis.

- Au Vénézuela, BRICENO IRAGORRY ( 18 ) a pratiqué 4 700 sérodiagnostics entre 1961 et 1971 dans la région de Caracas et a obtenu 43 réactions positives, soit 0,9 % au total. Durant la même période, 76 cas de brucellose ont été déclarés dans l'ensemble du pays, ce qui prouve que l'incidence de la maladie y est faible.

- En Argentine, par contre, le nombre de cas déclarés est élevé avec une morbidité, en 1974, d'environ 4,5 pour 100 000. MOLINELLI

.../...

Carte nº 3 : Nombre de cas de brucellose déclarés en un an au Moyen-Orient et en Océanie

On constate la fréquence élevée en Iran.

et coll. ( 77 ) ont montré que, dans l'Est du pays, les cas de brucellose humaine sont dus essentiellement à Br. abortus et Br. suis, alors que dans l'Ouest on ne trouve pratiquement que Br. melitensis.

- Au Pérou, en 1973, la morbidité était d'environ 4 pour 100 000 habitants.

3.2- Fréquence de la brucellose au Moyen-Orient et en Océanie (cf. carte n° 3)

Nous n'avons pas fait figurer sur cette carte les autres pays d'Asie car ils ne déclarent pas de cas de brucellose à l'OMS. Il semble effectivement, d'après ASLANIAN ( 7 ), que la fréquence soit insignifiante en Chine où les quelques cas connus proviendraient de Mongolie intérieure. Par contre, la brucellose est fréquente dans l'ensemble de l'Inde ( 79 ), et en particulier au Cachemire ou ANAND a trouvé, en 1966, 2,5 % de réactions positives chez 1 456 personnes habitant une même vallée.

3.2.1- Au Moyen-Orient

- La Turquie semble être plus touchée que ne le laisse supposer le nombre de cas déclarés. En effet, EKMEN ( 39 ) a établi, en 1963, une carte de morbidité de la brucellose dans ce pays, région par région, en se référant à des enquêtes antérieures : il donne un indice de 0,39 pour 100 000 habitants dans la province de Samsun, et de 4,3 pour 100 000 dans la province d'Istanbul.

- En Iran, en 1974, avec 5 463 cas déclarés, la morbidité est de 16,5 cas pour 100 000 habitants, ce qui est considérable. D'ailleurs, MIRDAMADI ( 76 ) a rapporté, en 1963, une enquête sur 1 171 sérums de personnes adressées pour un dépistage de la syphilis : 37 % des sérums étaient positifs, dont 6 % avec des titres égaux ou supérieurs au 1/80. Il explique ces chiffres en précisant que les Iraniens consomment tous les jours du fromage (frais ou sec) ou du yoghourt préparés à partir du lait de mouton ou de chèvre.

.../...

Carte n° 4 : Nombre de cas de brucellose déclarés en un an en Afrique

On remarque l'absence de renseignements complets et l'incidence généralement faible.

3.2.2- En Océanie

La quasi-totalité des cas rapportés (95 % environ), se trouvent en Australie et en Nouvelle-Zélande. En Australie, HANSMAN et coll. ( 49 ) ont effectué une enquête par séroagglutination chez les employés de 10 abattoirs de Nouvelle-Galles du Sud et, sur 1 372 sérums, 146 contenaient des anticorps agglutinants, soit 11 %.

3.3- Fréquence de la brucellose en Afrique (cf. carte n° 4 )

En 1975, THIMM et WUNDT ont fait le point de la situation épidémiologique de la brucellose humaine et animale en Afrique (119 ). Il apparait que la brucellose humaine a été décrite dans 32 des 49 pays d'Afrique et ils estiment qu'elle doit exister dans les autres ; la morbidité la plus élevée se trouverait en Afrique du Sud et au Nigéria. En comparant ces chiffres à ceux de la carte, on peut constater que la majorité des pays ne déclarent pas leurs cas à l'OMS et que certains n'en déclarent qu'une infime partie, comme la République d'Afrique du Sud.

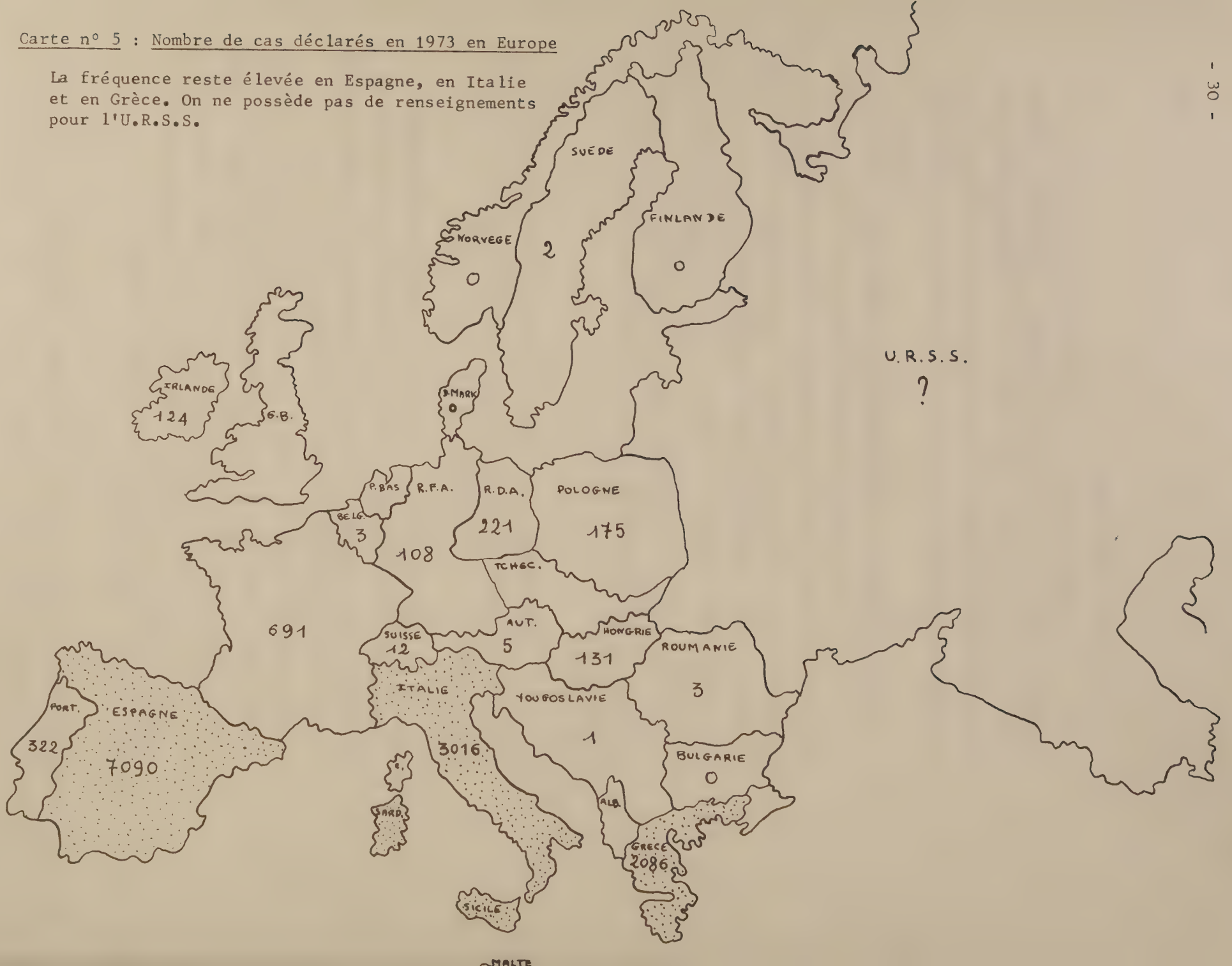
- Au Nigeria, les auteurs citent une enquête de Collard (1962), qui a testé 3 232 sérums : 26,4 % réagissaient avec l'antigène de Br. abortus et 31,4 % avec celui de Br. melitensis.

- On ne sait pas pourquoi tous les pays du Maghreb ne déclarent pas leurs cas de brucellose à l'OMS. C'est à Tunis que Charles Nicolle a décrit, en 1904, les premiers cas Africains. CHADLI et BEN OSMAN ( 24) ont pratiqué un sérodiagnostic de Wright sur 15 093 sérums de personnes adressées pour un dépistage de la syphilis entre 1966 et 1968 : il y a eu 23 réactions positives, soit 1,5 pour 1 000. Au Maroc, la brucellose animale est fréquente puisqu'il semble que 15 % des bovins soient atteints, mais les derniers chiffres que nous possédons sur la brucellose humaine, 23 cas déclarés en 1957..., ne reflètent pas l'importance de l'endémie animale ( 41 ).

.../...

Carte n° 5 : Nombre de cas déclarés en 1973 en Europe

La fréquence reste élevée en Espagne, en Italie et en Grèce. On ne possède pas de renseignements pour l'U.R.S.S.



- Au Sénégal, ROUX et BAYLET ( 107), en 1971, n'ont pas trouvé de réactions positives chez 104 bergers en contact avec des chèvres, mais 7 % des éleveurs de bovins testés avaient une sérologie positive. Une autre enquête ( 23 ), menée aussi en 1971 dans la région de Diourbel, dans 9 villages, donne 25 réactions sérologiques positives sur 346 sujets, soit 7,2 %. Enfin, en 1975, 135 ouvriers travaillant dans les différents secteurs des abattoirs de Dakar ont été soumis à une analyse sérologique : 14,8 % des sérums donnaient une réponse positive alors qu'aucun diagnostic de brucellose n'avait été porté jusque là dans cet établissement ( 25 ).

3.4- Fréquence de la brucellose en Europe (cf. carte n° 5 )

Les premiers cas de brucellose humaine ont été rapportés par MARSTON, dans l'île de Malte, en 1863, sous le nom de "Meditterranean remittent fever". Actuellement, la maladie est très courante surtout dans les pays du bassin méditerranéen, mais la fréquence a nettement diminué dans l'île de Malte (34 cas en 1973) grâce à un certain nombre de mesures comme la pasteurisation du lait, la défense de garder les chèvres dans les villes et l'interdiction de la vente du lait de chèvre (GANADO, cité dans ASLANIAN ( 6 ) ).

- L'Espagne est le pays dans lequel on déclare le plus de cas, avec un indice de morbidité en 1973, d'environ 20,5 pour 100 000 habitants.

- La Grèce a l'indice de morbidité le plus élevé en 1973 : 23,2 pour 100 000 habitants.

- L'Italie, qui était le pays le plus touché par la maladie dans les années 1960 ( 14 ), gardait encore un indice de morbidité élevé en 1973 : environ 5,5 cas pour 100 000 habitants.

- La Yougoslavie a pratiquement éradiqué la maladie en pratiquant une politique d'abattage systématique du bétail atteint ( 14).

.../...

Cette situation se retrouve dans les pays Scandinaves, notamment au Danemark, en Norvège et en Finlande. Dans ce dernier pays, AHVONEN ( 3 ) écrivait en 1969, qu'aucun cas de brucellose bovine n'avait été trouvé depuis plus de 10 ans.

- La Grande-Bretagne ne déclare pas de cas de brucellose à l'OMS ! On sait par le "Public Health Laboratory Service" que le nombre de cas déclarés en Angleterre et au Pays de Galles entre 1962 et 1966, variait de 97 à 169 par an. En 1967, HENDERSON ( 51 ) a fait une enquête chez les fermiers du Worcestershire et sur 822 sérums examinés, 31 % étaient positifs (Wright) à un titre égal ou supérieur au 1/20. A cette époque, on estimait la population des fermes en Angleterre et au Pays de Galles à 800 000 personnes environ, et un simple calcul montre que le nombre de cas déclarés ne correspond absolument pas au nombre réel de cas qui, d'après le "Farmers Weekly", se situait alors entre 1 000 et 3 000 par an ( 51 ). D'après WILLIAMS ( 125), 681 cas de brucellose ont été déclarés en 1971 au "Public Health Laboratory Service" dont 7 seulement dus à Br. melitensis. Enfin, COGHLAN et coll. ( 27) ont réalisé, en 1973, une enquête sérologique chez 185 personnes d'une zone rurale du Dumfriesshire et ont trouvé 36 % de réactions positives, ce qui est comparable au chiffre obtenu par HENDERSON.

- l'URSS ne déclare pas non plus ses cas à l'OMS. C'est dans ce pays que les premières tentatives de vaccination humaine ont été réalisées avec un vaccin vivant préparé à partir de la souche Br. abortus 19.L'innocuité du vaccin a été démontrée sur 618 volontaires dont 204 étudiants vétérinaires (BAYON ( 10 ) ) ; la vaccination a été étendue à 5 000 ouvriers agricoles entre 1947 et 1952, puis en pratique courante chez les personnes exposées. La vaccination se fait par voie sous-cutanée et ne confère qu'une immunité de courte durée, imposant un rappel annuel. D'après BAYON, 3 000 000 de personnes avaient été vaccinées en 1969, et la fréquence de la brucellose aurait diminué de 59,5 %. Cependant, pour BOURDON et PILET ( 14), la morbidité globale en URSS était encore de 1,3 % en 1966, ce qui est considérable. Pour

.../...

Carte n° 6 : Taux moyen de morbidité en France de 1968 à 1972 pour 100 000 habitants (calculé sur les cas déclarés)

(d'après MARTIN-BOUYER G. et GAIGNOUX Y.)

Malgré une diffusion à l'ensemble du territoire, la brucellose est toujours plus fréquente dans le midi et la Corse.

BEKELEMISEV ( 11 ), la morbidité calculée sur le nombre de cas déclarés en Mongolie est de 120 pour 100 000 habitants ; là, comme partout ailleurs dans le monde, ce chiffre est bien en dessous du chiffre réel puisque, en utilisant seulement les tests sérologiques, il y avait 2,9 % de réactions positives sur 18 656 personnes testées en 1966 et 7,8 % sur 2 056 personnes en 1967. BEKELEMISEV cite aussi un travail personnel au Kazakhstan où, sur 4 687 personnes vivant dans des fermes et testées par IDR et réactions sérologiques, il a trouvé des résultats positifs chez 1 402 personnes soit dans 29,9 % des cas. A partir d'études faites de 1967 à 1973, VERSHILOVA et ASLANIAN (cités par ABDUSSALAM et FEIN ( 1 ) ), ont montré que la majorité des cas de brucellose se trouvaient dans les régions orientales de l'URSS : 27,4 % dans l'Est de la République de Russie, 26,8 % dans la République du Kazakhstan et 20,7 % dans la République d'Ouzbekistan.

3.5- Fréquence de la brucellose en France (cf. carte n° 6 )

La brucellose est arrivée en France en 1890, semble-t-il, avec des chèvres malades importées de l'île de Malte par un philanthrope de Gréolières (Alpes Maritimes) soucieux d'apporter du lait de chèvre de qualité aux enfants du village. En 1911, CANTALOUBE, médecin généraliste à Saint-Martial du Gard, a décrit une épidémie rurale avec 106 cas sur 635 habitants. A partir des plaines et des vallées littorales de la Méditerranée, la transhumance des troupeaux a favorisé l'extension de la brucellose à Br. melitensis vers les Alpes, le Massif Central et la vallée du Rhône. Dans les années 1930, la brucellose à Br. abortus a atteint l'Est de la France à partir des côtes de la Baltique ( 91 ). Ces deux courants différents vont dès lors se rejoindre, se mêler et envahir l'ensemble de la France : 17 départements sont atteints en 1925, 79 en 1957 et actuellement toute la France est intéressée par la maladie. PICHERAL ( 91 ) a remarquablement décrit cette propagation en tâche d'huile ainsi que les variations des indices de morbidité de chaque département entre 1941 et 1964.

La Corse reste le département français le plus touché avec un indice de morbidité, entre 1960 et 1964, de 146 pour 100 000 hab

.../..

tants (263 cas déclarés en 1961). Comme on peut le constater sur la carte 6 (68), les autres zones de forte endémie, entre 1968 et 1972, se trouvent dans les Alpes du Sud (Hautes et Basses Alpes) et l'Ariège ; à un degré moindre, ce sont les autres départements du Sud-Est (sauf les Bouches du Rhône, le Var et les Alpes Maritimes), la Meuse et la Haute Marne dans l'Est, l'Ain, la Corrèze et la Vendée, qui sont touchés. L'infection humaine n'est pratiquement due qu'à Br. melitensis et Br. abortus, le premier cas de brucellose humaine à Br. suis, en France, ayant été rapporté en 1970 ( 26 ). En 1960, ROUX ( 103) constatait l'augmentation de la fréquence de la contamination par les bovins, qui représentait environ 32 % des cas ; il semble actuellement que les bovins constituent la source principale de l'infection humaine.

Comme dans la plupart des pays du monde, le nombre de cas déclarés ne correspond pas à la réalité : 786 en 1963 avec un indice de morbidité de 1,71 pour 100 000 habitants ; 691 cas en 1973 avec un indice de morbidité de 1,3 pour 100 000 habitants. Pour BOURDON et PILET ( 14 ), comme pour ROUX, il faut multiplier les chiffres de cas déclarés par 3 ; pour RENOUX, par contre, il y avait en 1969, 6 à 10 000 cas par an (cité dans BAYON ( 10 ) ), soit environ 10 fois plus que ce qui est déclaré. Cette différence considérable est due d'une part aux nombreuses erreurs de diagnostic engendrées par le polymorphisme clinique de la maladie, et d'autre part à la fréquence des formes latentes, asymptomatiques ; on peut ajouter certainement aussi un certain nombre de cas reconnus mais non déclarés.

De nombreuses enquêtes ont été réalisées en France pour essayer de préciser la fréquence réelle de la maladie, tant en milieu rural qu'urbain ou qu'en certaines collectivités ou catégories professionnelles. Nous en citerons quelques unes parmi les plus récentes, tout en rappelant qu'une partie de notre travail a consisté à réaliser une enquête de ce type en Côte d'Or.

.../...

MELNOTTE ( 69 ) rapporte une enquête faite en 1958 dans un groupe de communes d'un département de l'Est représentant 13 754 habitants : il y a eu 46 examens positifs, soit une morbidité de 3,34 pour 1 000 habitants alors que le département n'avait déclaré pour la même année que 32 cas, soit une morbidité de 0,041 pour 1 000 habitants. En 1961, dans un secteur rural de Meurthe et Moselle, MELNOTTE et coll. ( 70 ) ont fait une enquête sur 343 personnes : 114 hommes et 29 femmes avaient des réactions positives (sérodiagnostic et IDR) et 68 % d'entre eux avaient une symptomatologie clinique. Les auteurs estiment de plus que ces signes étaient suffisamment nets pour que le diagnostic soit immédiatement avancé chez 22 % des gens.

NOURRAIN ( 79 ) a réalisé, en 1969, une enquête sur les brucelloses latentes en Indre et Loire, sous la direction de RENOUX ( 101) sur 105 personnes vivant au contact des bovins, 38 avaient des stigmates sérologiques ou cutanés d'une atteinte brucellique, soit 36,2 % ; 18 % des sujets positifs avaient une brucellose clinique.

Toujours sous la direction de RENOUX, CARRARA ( 22 ) a réalisé une enquête identique en 1971, mais chez les éleveurs de chèvres du même département : sur les 120 personnes testées, 25 % avaient une réaction positive. Il est intéressant de souligner ici que le taux de morbidité officiel dans les années 1968 à 1972, pour l'Indre et Loire, est inférieur à 0,4 pour 100 000 habitants (cf. carte n° 6 ).

FOURRIER et coll. ( 42 ) ont trouvé à l'Institut Pasteur de Lille, entre Janvier 1968 et Août 1970, 330 réactions positives sur 1 803 sérums prélevés au cours d'examens systématiques ou au cours de syndrômes évocateurs de brucellose, ce qui représente 17,3 % des cas. Dans le quart des cas positifs, le titre des agglutinines était égal ou supérieur au 1/640, soit 4,07 % au total. Ici aussi, ces chiffres sont très supérieurs à ce que l'on pouvait attendre d'après l'indice de morbidité officiel, pour le département, à la même époque : moins de 0,4 pour 100 000 habitants.

.../...

RENOUX ( 100) a réalisé une autre enquête en 1973 dans des fermes à élevage mixte (bovins et caprins) d'un département du centre de la France : les 130 volontaires travaillant dans 54 fermes indemnes de brucellose animale avaient des réactions sérologiques négatives ; par contre, sur les 81 volontaires des 35 fermes infectées, il a trouvé 54 réactions positives, soit 66 % des cas. Sur ces 54 personnes, 8 avaient une brucellose certaine et 23 avaient des signes cliniques évocateurs. Il conclut sur la prophylaxie de la maladie en empruntant ces quelques phrases à PLOMMET : il faut "identifier les exploitations indemnes et en favoriser le maintien et l'extension par des primes à la qualité du lait et des reproducteurs ; pratiquer une vaccination indiscriminée de tous les animaux domestiques des exploitations positives, quels que soient l'âge, le sexe ou l'état physiologique de ces animaux."

Dans leur thèse, M. et Mme ALABEATRIX ( 4 ) rapportent une enquête faite en 1975 dans la Drôme : sur 926 sérodiagnostics pratiqués chez des salariés agricoles, ils ont obtenu 37 résultats positifs, soit environ 4 %.

En milieu urbain, la brucellose est beaucoup moins fréquente. Ainsi, BOYER ( 15 ) a recensé, dans le département de la Seine, 73 cas entre 1945 et 1956 : pour 21 d'entre eux, l'infection a été contractée au cours d'un séjour en vacances dans une zone d'endémie ; et pour les cas restants, la source de l'infection a été précisée 47 fois avec une majorité de contaminations professionnelles (39 cas sur 47).

Parmi les professions exposées, comme les éleveurs, les salariés agricoles et les employés des abattoirs ou des usines de conditionnement de la viande, les vétérinaires payent un lourd tribut à la maladie. PILET et GORET, en 1962 ( 92 ), ont fait une enquête nationale : sur 1 248 vétérinaires de 79 départements, 349 avaient fait une brucellose, soit 27,8 %. Dans 88 % des cas, l'infection était secondaire à des contacts répétés avec des bovins malades. Dans la même enquête, ils ont trouvé que 41 % des vétérinaires français avaient des réactions

.../...

cutanées d'origine allergique aux bras ou aux avant-bras. Souvent, la contamination se produit au cours de leurs études puisque GERAL et coll. ( 46 ) ont montré qu'à l'école vétérinaire de Toulouse, le pourcentage de sérologie positive qui était à 0 % en 1ère année passait en 4ème année à 29 % en 1967 et 23,2 % en 1968.

La brucellose est connue pour son tropisme ostéoarticulaire et neuropsychiatrique, mais la fréquence de ces atteintes est assez mal appréciée. J. ROUX (dans BAYON ( 10 ) ) a fait une enquête chez les curistes de Balaruc-les-Bains (station pour les "rhumatisants") à l'aide du test allergique, et il a trouvé 60 % de réactions positives. En milieu psychiatrique, à Tours, RENOUX et coll. ( 102) ont pratiqué des tests sérologiques chez 88 femmes entrantes dans deux services de psychiatrie : 41 malades avaient une sérologie positive. Deux des cas positifs et 36 des cas négatifs avaient une origine urbaine ; donc, sur les 50 malades d'origine rurale, 39 avaient une réaction positive, soit 78 %. Ces 41 malades "positives" étaient entrées à l'hôpital pour deux types de syndrômes : soit un état dépressif, soit un amaigrissement marqué associé à une anorexie sévère.

Au total, nous pouvons dire qu'en France, effectivement, le nombre de cas déclarés et les indices de morbidité calculés à partir de ces chiffres, ne correspondent absolument pas à la réalité. Ainsi, pour la Côte d'Or, Melle LAGARDE ( 62 ) avait constaté qu'entre 1960 et 1970, 17 cas de brucellose humaine avaient été déclarés à la Direction Départementale de la Santé ; or, en compulsant les dossiers des maladies professionnelles dans les différents organismes intéressés, elle a relevé 118 cas dans la même période, en évitant les recoupements. Il ressort donc de cette étude que 14 % seulement des cas recensés ont été déclarés !

Nous avons déjà dit que la discordance entre les chiffres officiels et les chiffres réels étaient aussi due, pour une bonne part,

.../...

aux erreurs de diagnostic et à l'existence de formes asymptomatiques. Dans notre enquête, nous avons essayé d'apprécier la fréquence de ces cas méconnus dans certains cantons de Côte d'Or.

## 4- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA BRUCELLOSE

Le diagnostic biologique de la brucellose est d'un grand intérêt chez l'homme, tant dans les enquêtes épidémiologiques pour le dépistage des formes latentes qu'en pratique courante pour résoudre les problèmes posés par la diversité des symptômes cliniques. Il repose essentiellement sur des critères bactériologiques et sérologiques et sur la mise en évidence de l'état allergique du sujet.

### 4.1- Le critère bactériologique : l'isolement des Brucella

C'est, bien sûr, le meilleur argument diagnostic. Sans revenir sur les caractères permettant l'identification de ces germes, nous voudrions insister sur quelques aspects pratiques qui intéressent les cliniciens.

La recherche des Brucella peut se pratiquer sur toutes sortes de prélèvements : ganglions lymphatiques, moëlle osseuse, liquide de ponction articulaire, liquide céphalo-rachidien, pus de foyers suppurés ; mais c'est essentiellement par hémoculture que l'on doit procéder, notamment au cours de la phase aigüe de la maladie. Comme dans les autres septicémies, l'hémoculture doit être pratiquée, au mieux, avant tout traitement antibiotique et au moment des poussées fébriles ou des frissons. Cependant, il arrive que l'on obtienne des hémocultures positives en pleine apyrexie et parfois plusieurs mois après le début de la maladie.

Nous avons eu récemment le cas d'un éleveur de 27 ans qui nous était adressé pour un sérodiagnostic de Wright positif au 1/320. L'interrogatoire nous a permis de situer le début de la maladie au mois de septembre 1976 ; à l'entrée dans le service des maladies infectieuses, au mois de Janvier 1977, il était rigoureusement apyrétique et il ne présentait aucun signe clinique. Par esprit de système, nous avons pra-

.../...

tiqué, avant tout traitement, une série de 8 hémocultures qui sont toutes revenues positives à Brucella abortus, donc quatre mois après le début de la maladie.

Les Brucella sont, rappelons le, des germes qui poussent lentement, en moyenne en 5 à 7 jours, mais parfois en 3 semaines ou 1 mois ; elles nécessitent parfois une atmosphère enrichie en CO2. Les flacons à hémocultures mis au point pour ces germes par CASTANEDA, en 1947, ont un double avantage : d'une part, ils contiennent 10 % de CO2 et d'autre part, ils renferment un double milieu liquide et solide. La gélose solide latérale est très intéressante, car elle permet d'éviter l'ouverture prématurée du flacon. En effet, un flacon ne contenant qu' un milieu liquide est ouvert lorsqu'un trouble apparait dans le milieu, pour mettre en évidence une culture microbienne ; mais, en cas de culture prolongée au delà de 10 jours, le trouble peut être dû à une hémolyse et l'ouverture du flacon risque alors de provoquer une contamination par des germes ambiants (Staphylococcus epidermidis ou aureus par exemple) qui ont un taux de multiplication plus élevé que Brucella et qui inhibent, par compétition, la culture des Brucella éventuellement présentes. Grâce à la gélose latérale, il n'est pas nécessaire d'ouvrir le flacon dès la constatation du trouble ; il suffit alors de l'incliner légèrement sur le côté pour inoculer le milieu solide. Si le trouble constaté est vraiment dû à une culture microbienne, on voit apparaître, dans les heures suivantes, des colonies que l'on peut alors identifier en ouvrant le flacon. En pratique, ROUX ( 104) conseille d'ensemencer régulièrement la gélose latérale en inclinant le flacon tous les 3 jours.

4.2- Les critères sérologiques

La mise en évidence du germe étant assez peu fréquente, la recherche des anticorps sériques reste, pour le laboratoire, le moyen essentiel pour étayer le diagnostic clinique. Comme dans les autres maladies infectieuses, les premiers anticorps qui apparaissent dans le sérum font partie de la classe des IgM (19 S) : ce sont surtout des anticorps agglutinants. Avec un décalage d'environ une semaine, apparaissent les anticorps de la classe des IgG qui sont essentiellement des

.../...

anticorps fixant le complément. Lors d'une étude réalisée par inoculation d'un vaccin vivant atténué (Br. melitensis) chez des volontaires, REDDIN et coll. ( 96 ) ont bien montré ce décalage ; ils ont montré aussi que les plus hauts titres d'anticorps se situent aux environs de la 4ème semaine de la maladie, avec une nette prédominance des IgM. Par la suite, le titre chute pour les deux variétés d'anticorps. Ils ont noté de plus, chez des sujets brucelliens cette fois, que lors de la convalescence d'une brucellose aigüe, il ne persiste le plus souvent que des IgM dans le sérum tandis qu'au cours d'une brucellose chronique, la majorité des anticorps fait partie des IgG et des IgA. Les anticorps de cette dernière classe ne fixent pas le complément et, dans les brucelloses chroniques, ils sont responsables du phénomène de prozone dont nous reparlerons. Les réactions sérologiques dont on dispose ne mettent pas toutes en évidence les mêmes classes d'anticorps et elles ne seront donc pas positives à la même période de la maladie. En pratique, on est donc obligé d'en utiliser plusieurs pour limiter le nombre des "faux négatifs". Nous allons citer les plus importantes en précisant leur intérêt, leurs limites et leur interprétation.

4.2.1- L'épreuve de séro-agglutination en tubes (sérodiagnostic de Wright)

Décrite par WRIGHT en 1897, la séro-agglutination en tubes reste la méthode la plus utilisée chez l'homme. Elle peut aussi être réalisée en microméthode ( 99 ) (110 ) ou sur lame ( 33 ) avec la même fiabilité. Les résultats sont classiquement exprimés en dilution, mais le Comité FAO/OMS d'experts de la brucellose recommande d'exprimer les résultats en Unités Internationales (UI) en utilisant un sérum étalon (EIS ab) titrant 1 000 UI/ml. Il est classique, pour affirmer le diagnostic de brucellose, de ne retenir que les titres supérieurs ou égaux au 1/80 (ou 100 UI). En fait, ROUX ( 104) recommande de prendre en considération toutes les réactions positives quel que soit leur taux, et de répéter les examens lorsque le premier résultat est inférieur au 1/80 pour rechercher une augmentation traduisant une infection évolutive. Effectivement, l'expérience montre que toutes les réactions effectuées chez

.../...

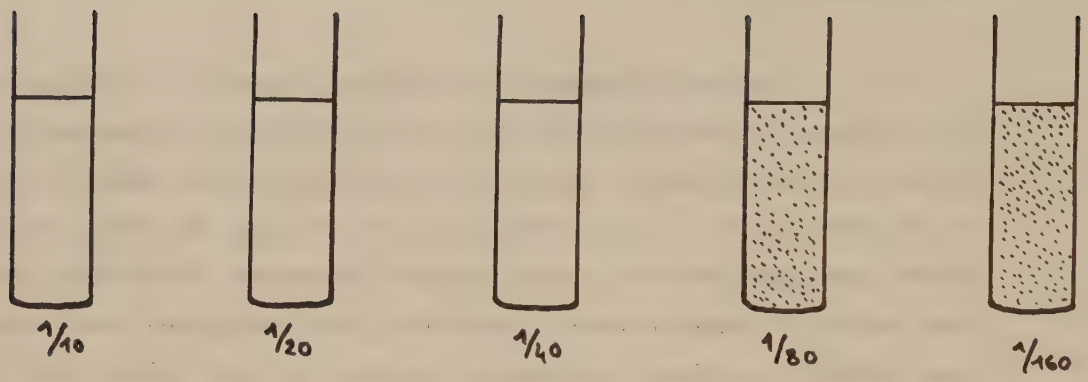
des sujets qui ne sont pas susceptibles de faire une brucellose (citadins notamment), même lorsqu'ils sont fébriles, sont toujours strictement négatives( 79 ).

Le sérodiagnostic de Wright, comme on le verra sur la figure 2, se positive entre le 10e et le 20e jour, puis passe par un maximum vers le 3e ou 4e mois. Ce test devient en général négatif vers le 7e ou 8e mois ( 58 ). Cette évolution sur un laps de temps relativement court pour une maladie aussi souvent chronique s'explique par la nature des anticorps agglutinants. En effet, ces anticorps sont essentiellement des IgM et à un degré nettement moindre des IgG voire, dans certains cas, des IgA ( 28 ) ( 60 ) ( 93 ). Or, les anticorps de la classe des IgM sont ceux qui apparaissent les premiers au cours d'une infection et ils disparaissent relativement vite. On peut donc considérer qu'ils sont les stigmates d'une infection récente. Le test au 2-mercaptoethanol (2-ME), permet de déterminer la part de chaque classe d'anticorps dans le titre obtenu par la séroagglutination : en effet, le pouvoir agglutinogène des IgM disparait en présence de 2-ME, tandis que celui des IgG n'est pas affecté. En conséquence, le titre obtenu par la séroagglutination en présence de 2-ME, correspond à l'activité des seules IgG et il est moins élevé qu'avec le sérodiagnostic de Wright ( 29 ) ( 60 ).

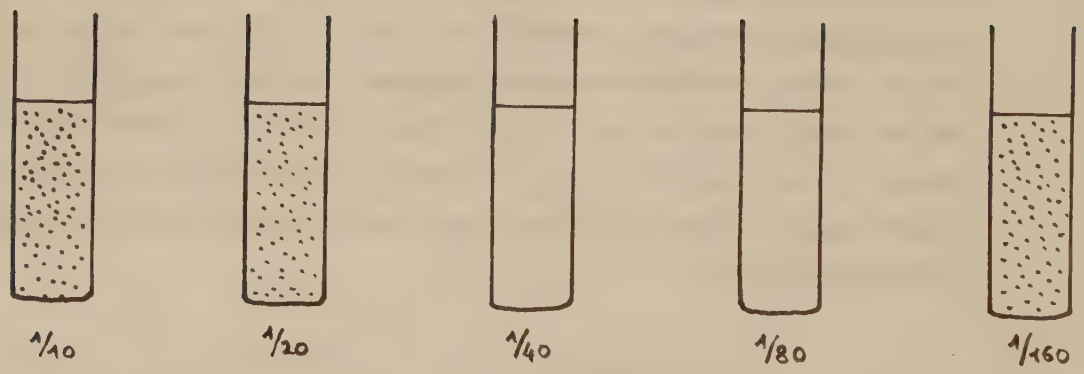
Dans une étude récente, par dosage radio-immunologique des différentes classes d'anticorps en corrélation avec les réactions immunologiques classiques, PARRATT et coll. ( 84) ont montré qu'il n'existait pas de bonne corrélation entre le taux des anticorps de la classe des IgM et les titres de positivité obtenus avec le sérodiagnostic de Wright ; dans certains cas, ils ont en effet trouvé des taux élevés d'IgM dans le sérum de sujets qui avaient une réaction d'agglutination inférieure au 1/80.

Le sérodiagnostic de Wright (complété ou non par le test au 2-ME), reste un bon test, mais il connait des limites :

.../...




PHENOMENE DE ZONE VRAI : Défaut d'agglutination dans les premiers tubes par excès d'anticorps.




PRESENCE D'ANTICORPS INCOMPLETS OU "BLOQUANTS"

Fig. 1.

- le "phénomène de zone", ou prozone, est relativement fréquent et il peut être une cause d'erreur. Il consiste en une absence d'agglutination dans certains tubes d'une galerie de dilutions d'un sérum positif, ce qui peut faire considérer à tort la réaction comme négative. Il peut se présenter de deux façons : soit dans les premières dilutions du sérum, alors que les tubes suivants comportent une agglutination, soit dans quelques tubes de la galerie encadrés par des tubes comportant une agglutination. Le premier aspect semble bien correspondre à un phénomène de zone vrai dû à un excès d'anticorps qui inhibe la réaction antigène-anticorps ; par contre, le deuxième aspect semble plutôt correspondre à l'existence d'anticorps dit bloquants ou incomplets ( 83 ). Ces anticorps incomplets ont des caractéristiques qui permettent de les classer parmi les IgA ( 53 ) ( 112) ( 128) ; plus exactement, ils apparaissent composés de monomères 7S et de polymères 11S ( 111). Le phénomène de zone proprement dit impose que la réaction soit réalisée d'emblée avec toutes les dilutions de sérum et interdit toute épreuve préliminaire de présomption avec de faibles dilutions du sérum. Il peut être réduit en pratiquant la réaction d'agglutination en milieu hypertonique.

La recherche des anticorps bloquants s'impose lorsqu'un sujet est suspect de brucellose et que le sérodiagnostic de Wright est négatif. On utilise pour cela une méthode immunologiquement spécifique, le test de Coombs (par addition d'un sérum anti-globuline), qui est une méthode délicate et longue à réaliser ( 83). En pratique, très peu de personnes possèdent ces anticorps bloquants ou incomplets, et il ne nous semble pas nécessaire de les rechercher systématiquement. Il faut signaler cependant que dans certains laboratoires on utilise une technique dérivée du "blocking test", pour le dépistage systématique de ces anticorps bloquants. Elle consiste à inclure dans la réaction de Wright un tube témoin positif contenant l'antigène, un sérum positif de référence et le sérum du malade utilisé pur. L'absence d'agglutination dans ce tube traduit la présence d'anticorps bloquants qu'il importe de doser ultérieurement par la réaction de Coombs ( 9 ). Cette technique est utilisée au laboratoire d'Hygiène du CHU de Dijon.

.../...

- l'existence d'une communauté antigénique entre les brucelles et certains autres germes peut être à l'origine de réactions faussement positives. Nous rappelerons tout d'abord la communauté qui existe avec Yersinia enterocolitica sérotype IX que nous avons déjà évoquée (page 6 ) en rapportant l'observation d'un de nos malades. Nous devons souligner toutefois que la plupart des auteurs ( 29 ) ( 42 ) ( 45 ) ( 93 ) qui signalent cette possibilité, ne la présentent comme une cause d'erreur que pour le sérodiagnostic de Wright ; notre observation vérifie la remarque de ROUX ( 104), à savoir que la réaction de fixation du complément et l'immunofluorescence peuvent, elles aussi, être faussement positives au cours d'une infection à Yersinia enterocolitica type IX. Rappelons aussi que la réaction de précipitation sur gélose permettrait un diagnostic différentiel entre ces deux affections ( 35 ).

D'autres communautés antigéniques ont été signalées avec Francisella tularensis, Vibrio cholerae et Pasteurella multocida notamment et l'on peut avoir des réactions de sérologie brucellienne positives au cours d'infections dues à ces germes, comme d'ailleurs au décours d'une vaccination anticholérique ou antitularique ( 29 ) ( 42 ) ( 45 ) ( 93 ) (104 ). Pour vérifier ces faits, PILLOT et coll. ( 91 ) ont étudié, en agglutination et en fixation du complément, le sérum de 5 sujets atteints de tularémie et de 7 sujets vaccinés contre le choléra depuis 3 ou 4 semaines : tous les sérums de tularémiques se sont avérés négatifs dans les deux réactions, mais l'un des sujets vaccinés contre le choléra, avait des titres positifs, à un taux élevé, dans les deux réactions.

4.2.2- La réaction de fixation du complément

Bien qu'appliquée depuis longtemps au diagnostic de la brucellose, elle n'est vraiment utilisée en pratique courante que depuis quelques années. La technique la plus utilisée est celle de Kolmer. Les résultats sont exprimés en dilution et l'on ne retient comme positifs que les titres égaux ou supérieurs au 1/4. Cette réaction peut être

.../...

réalisée en microméthode ( 99 ) (110 ).

Les anticorps fixant le complément apparaissent théoriquement plus tardivement que les anticorps agglutinants, car leur formation nécessite une stimulation antigénique plus intense (45 ). Le titre maximum est obtenu vers le 3e mois, puis il décline progressivement pour se négativer vers la fin de la première année ; mais, en cas d'évolution chronique de la maladie, il restera longtemps élevé. Lors d'une brucellose aigüe traitée et guérie, ces anticorps disparaissent presque complètement, ne laissant persister que les anticorps agglutinants ; tandis que si la guérison n'est pas obtenue, les anticorps fixant le complément vont persister ( 60 ) ( 67 ). Ces anticorps sont essentiellement des IgG ; les IgM fixent parfois le complément, mais dans de faibles proportions, et les IgA ne le fixent jamais ( 28 ) ( 45 ) ( 60 ) ( 84 ) ( 93 ) ( 98 ).

Au total, c'est une méthode sensible, bien codifiée actuellement et qui reste longtemps positive, en particulier dans les formes chroniques. Rappelons toutefois que, comme la réaction d'agglutination, elle peut être faussement positive au cours des infections à Yersinia enterocolitica type IX (cf. notre observation). ROUX ( 104) signale aussi de fausses réactions positives au cours du choléra.

4.2.3- L'épreuve à l'antigène tamponné ou "card test" ou test au Rose Bengale

Cette réaction a été mise au point en 1966, pour le diagnostic de la brucellose bovine. Elle a ensuite été appliquée au diagnostic de la maladie chez l'homme, notamment en France ( 9 ) ( 47 ) ( 120 ). C'est essentiellement une réaction de dépistage dont le grand avantage est la rapidité : réalisation en 4 minutes. Pour TOMA et coll. ( 120 ), ce test donne une réponse spécifique, précoce et durable. BAURIAUD et coll. ( 9 ) ont comparé cette réaction aux réactions classiques sur 713 sérums, dont 71 prélevés chez des sujets brucelliens. Le "Bengal Test" a été négatif pour deux malades présentant une fièvre

.../...

de Malte et a été trouvé faussement positif chez 19 malades, soit 3% des cas. Ces résultats soulignent les limites de ce test qui doit rester un test de dépistage. Nous l'avons utilisé dans notre enquête et nous comparerons nos résultats à ceux de ces auteurs dans nos commentaires. Pour GERAL et coll. ( 47 ), la réaction commence à se positiver tout de suite après le sérodiagnostic de Wright, atteint les plus hauts titres de positivité vers le 3e ou 4e mois et se négative vers le 10e mois de la maladie.

4.2.4- La réaction d'immunofluorescence

On utilise la même technique que pour le diagnostic de la syphilis ou de la toxoplasmose. Elle a été employée chez l'homme pour la première fois en France par FRIBOURG - BLANC ( 43 ) qui la considère comme d'une spécificité supérieure à celle des réactions classiques et comme une réaction très sensible. Il souligne de plus que la reproductibilité est satisfaisante puisqu'un sérum congelé pendant un an ne présente jamais de variation supérieure à une dilution de raison 3. Pour lui, la réaction est positive pour des dilutions égales ou supérieures au 1/150. On tend actuellement à considérer comme positive une réaction au 1/100. Une positivité au 1/50 ne permet pas d'affirmer une brucellose mais semble devoir être prise en considération dans une enquête épidémiologique ( 4 ). Quoiqu'il en soit, il s'agit d'une réaction très sensible et pour JEANJEAN et coll. ( 58 ), elle donne des titres supérieurs de 2 à 3 dilutions à ceux obtenus par la réaction de Wright ou la fixation du complément. C'est de plus une réaction rapide à réaliser (en 2 heures environ).

Cette réaction commence à se positiver tout de suite après le sérodiagnostic de Wright, donne les plus hauts titres de positivité vers le 4e mois et peut rester très longtemps positive, bien au delà du 12e mois de la maladie ( 4 ) ( 58 ) ( 104), ce qui fait son intérêt dans les brucelloses chroniques. En effet, à l'inverse du test allergique qui ne témoigne que d'une contamination passée, l'immunofluorescence semble traduire la réalité d'une brucellose chronique ( 4 ) ( 58 ) ( 122).

.../...

Les anticorps mis en évidence par cette technique semblent appartenir aux trois classes d'immunoglobulines et, en tout cas, au moins aux IgM et aux IgG.

La réaction est plus spécifique que les tests classiques car elle est négative chez les sujets récemment vaccinés contre le choléra. Rappelons toutefois, avec ROUX ( 104) et comme nous l'avons prouvé (page 6 ), qu'elle peut être positive au cours des infections à Yersinia enterocolitica type IX.

4.2.5- Les tests plus récents

- L'hémagglutination passive

Cette réaction a été décrite pour la première fois en URSS par VERSILOVA (124 ). Son emploi est d'ailleurs recommandé dans ce pays pour le diagnostic de la brucellose humaine ( 29 ). Cette technique d'une grande sensibilité n'a été employée en France, à notre connaissance, que par RENOUX et coll. (100 ) (101 ) (102 ). Elle utilise un antigène couplé aux hématies par le chlorure de chrome et sa réalisation nous semble délicate. On considère un sérum comme positif lorsqu'il donne une hémagglutination pour une dilution égale ou supérieure au 1/40. Pour RENOUX, l'hémagglutination passive est la réaction la plus spécifique puisqu'elle est "négative chez les humains indemnes et constamment positive en cas de brucellose avérée" (102 ).

- le dosage radio-immunologique des anticorps

PARRATT et coll. ( 84 ) ont récemment mis au point cette technique qui permet de préciser la nature des anticorps mis en évidence par les tests sérologiques classiques. Au cours de cette étude, ils rapportent un cas de brucellose à Br. abortus authentifiée par hémoculture au cours de laquelle les réactions sérologiques classiques (Wright, Coombs et fixation du complément) sont restées négatives à plusieurs reprises, alors que le dosage radio-immunologique indiquait

.../...

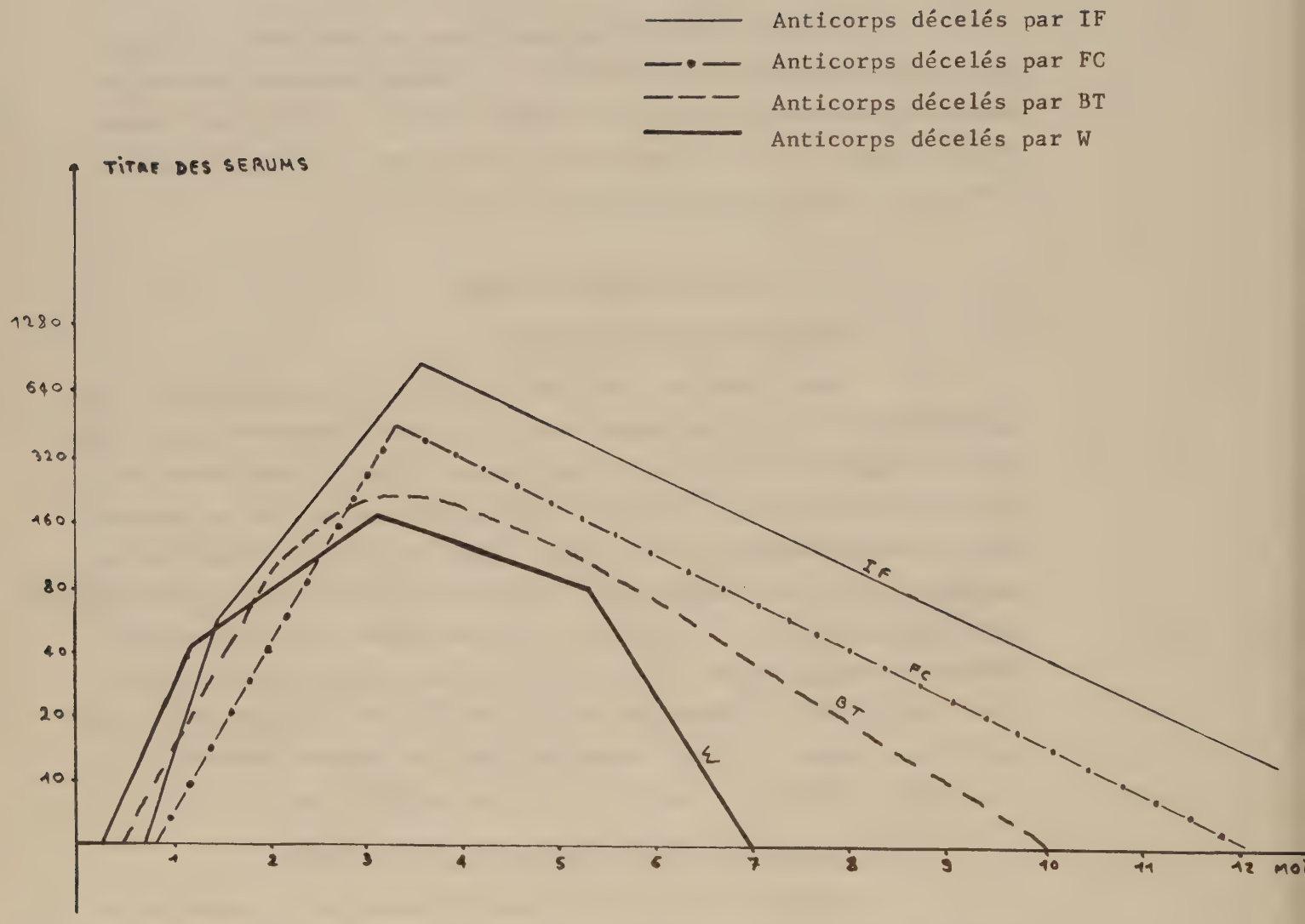



Fig. 2. EVOLUTION DES ANTICORPS AU COURS DE LA MALADIE BRUCELLIENNE (d'après JEANJEAN et coll. ( 58) et GERAL et coll. (47) ).

Le diagnostic sérologique de la brucellose repose sur une batterie de tests.

la présence en quantité importante d'anticorps de type IgM et IgG. Ils en concluent que ce test a une grande valeur diagnostique. Cette observation va à l'encontre de l'hypothèse de VERSILOVA (123 ) qui pense qu'une telle contradiction entre les résultats de l'hémoculture et des tests sérologiques doit être dûe à une infection par une culture de Brucella Rough (en état de dissociation).

- les tests de l'immunité cellulaire

RENOUX et coll. (102 ) ont utilisé le test de transformation lymphoblastique spécifique (TTL) et le test d'inhibition de la migration des leucocytes (IML) en corrélation avec l'hémagglutination passive. Ils en concluent que ces tests très spécifiques, mais d'exécution difficile, n'apportent pas de meilleurs renseignements que l'hémagglutination passive.

4.2.6- En conclusion,

nous voulons insister, à l'aide de la figure 2,sur la cinétique des anticorps brucelliques ( 47 ) ( 58 ). D'après cette courbe et l'analyse des différentes réactions que nous venons de faire, on peut proposer un choix de réactions à pratiquer en fonction du stade évolutif de la maladie.

L'hémagglutination passive semble être le meilleur test tout au long de l'évolution de la maladie, mais sa technique délicate limite sa diffusion à tous les laboratoires d'analyse.

En dehors de ce test, on doit toujours pratiquer 2 ou 3 réactions avant d'éliminer le diagnostic de brucellose. On proposera :

- au cours d'une brucellose aigüe, le sérodiagnostic de Wright, la réaction de fixation du complément et l'immunofluorescence,
- au cours d'une brucellose subaigüe, évoluant au delà d'un an, l'immunofluorescence et la réaction de fixation du complément,
- au cours d'une brucellose chronique, la fixation du complément qui est parfois positive et surtout l'immunofluorescence.

Si l'on suspecte la présence d'anticorps bloquants, on peut adjoindre la réaction de dépistage décrite dans le paragraphe sur le sérodiagnostic de Wright.

.../...

Le Bengal test ne peut, à notre avis, constituer un test de dépistage de masse, notamment dans le cadre d'une enquête épidémiologique, étant donné sa négativité au delà du 10e mois de la maladie.

4.3- La mise en évidence de l'état allergique ou épreuve d'hypersensibilité : l'intradermoréaction à la mélitine de BURNET

L'exploration de l'état allergique par l'intradermoréaction à la mélitine a été proposée comme test diagnostic en 1922 par BURNET. En cas de positivité, elle détermine, entre 18 et 36 heures après l'injection intradermique de mélitine, une plaque érythémateuse infiltrée d'oedème. La palpation est un temps essentiel de la lecture, comme pour l'IDR à la tuberculine, car elle met en évidence l'induration et la surélévation dûe à l'oedème, dont il faut mesurer le diamètre. Si celui-ci est inférieur à 3 cms, la réaction est cotée à 1 croix (+) ; entre 3 et 5 cms, à 2 croix (++) ; de 5 à 7 cms, 3 croix (+++) et s'il est supérieur à 7 cms, la réaction est cotée à 4 croix (++++) : on dit alors qu'elle est "exhubérante". Dans tous les cas, l'injection "témoin" (bouillon sans mélitine) ne doit entraîner aucune réaction.

L'IDR se positive après les tests sérologiques, à partir de la 3ème ou 4ème semaine de la maladie. Elle persiste très longtemps après la guérison de la maladie et, le plus souvent, pendant toute la vie du sujet.

Cette longue positivité lui confère un double intérêt :

- un intérêt de diagnostic, surtout dans les brucelloses chroniques où elle peut être le seul signe biologique. Cependant, la positivité de cette réaction signifie seulement que l'on est en présence d'un sujet brucellien, c'est-à-dire d'un sujet qui a été infecté sans que l'on puisse savoir quand. Pour BERTRAND ( 12 ), la réaction est exhubérante chez un sujet atteint de brucellose chronique tandis qu'elle est plus discrète chez un ancien brucellien qui ne présente pas d'évolution chronique ; il faut se garder d'une interprétation trop rigoureuse et ne considérer une réaction fortement positive que comme un élément de présomption.

.../...

- et un intérêt de dépistage pour les enquêtes épidémiologiques, lorsque l'on cherche à déterminer un pourcentage d'individus ayant eu un contact avec les brucelles dans une population donnée. Il faut savoir alors qu'une personne vaccinée peut avoir une réaction cutanée positive ( 29 ).

Classiquement ( 12 ) ( 29 ), on considère qu'une IDR à la mélitine constamment négative permet d'écarter l'hypothèse d'une brucellose. BEKELEMISEV ( 11 ) cependant, rapporte 23,8 % de réactions négatives dans les brucelloses chroniques... Il propose dans les cas douteux, de faire une injection intraveineuse de vaccin qui entraine, chez 90 % des sujets brucelliens, une recrudescence des symptômes cliniques en rapport avec les foyers.

L'intradermoréaction à la mélitine présente quelques inconvénients :

- tout d'abord, elle est susceptible de modifier la teneur du sérum en anticorps. Il convient donc de pratiquer les sérodiagnostics avant le test allergique pour ne pas fausser les résultats. Nous avons observé récemment le cas d'un malade présentant une brucellose chronique et dont les réactions sérologiques (Wright, fixation du complément et immunofluorescence) étaient négatives : huit jours après le test allergique qui avait donné une réaction à +++, le Wright était positif au 1/20, la fixation du complément au 1/4 et l'immunofluorescence au 1/50. Pour certains auteurs ( 12) ( 32 ) ( 94 ), ces faits ne sont observés que chez des sujets brucelliens, tandis que, pour BRADSTREET et coll. ( 16 ), on peut positiver les réactions sérologiques en pratiquant l'IDR, même chez les sujets sains. Pour GALTIER et coll. ( 45 ), le test allergique rend positive à tort la séro-agglutination mais n'influe pas sur la fixation du complément.

- ensuite, elle peut provoquer chez certains sujets des manifestations générales désagréables comme de la fièvre et une sensation de malaise pouvant conduire à l'alitement. Ces incidents se voient surtout chez les sujets ayant des contacts répétés avec les brucelles.

.../...

Lors de notre enquête, un vétérinaire a dû ainsi s'aliter pendant 48 heures après l'intradermoréaction. Localement, une réaction exhubérante peut provoquer des douleurs et une gêne à la mobilisation du bras pendant plusieurs jours et jusqu'à 3 semaines chez l'une de nos malades.

# 2ème PARTIE

# LES ETUDES PERSONNELLES

Dans notre étude sur la fréquence de la brucellose humaine dans le monde, nous avons signalé à plusieurs reprises qu'il est difficile de chiffrer la morbidité de la maladie. En effet, même dans les pays où la déclaration obligatoire est rigoureusement appliquée (USA notamment), le nombre de cas déclarés est très inférieur au nombre réel de cas. Ceci s'explique principalement par le polymorphisme clinique de la maladie responsable de beaucoup d'erreurs de diagnostic et par la fréquence des formes latentes surtout en pays d'endémie.

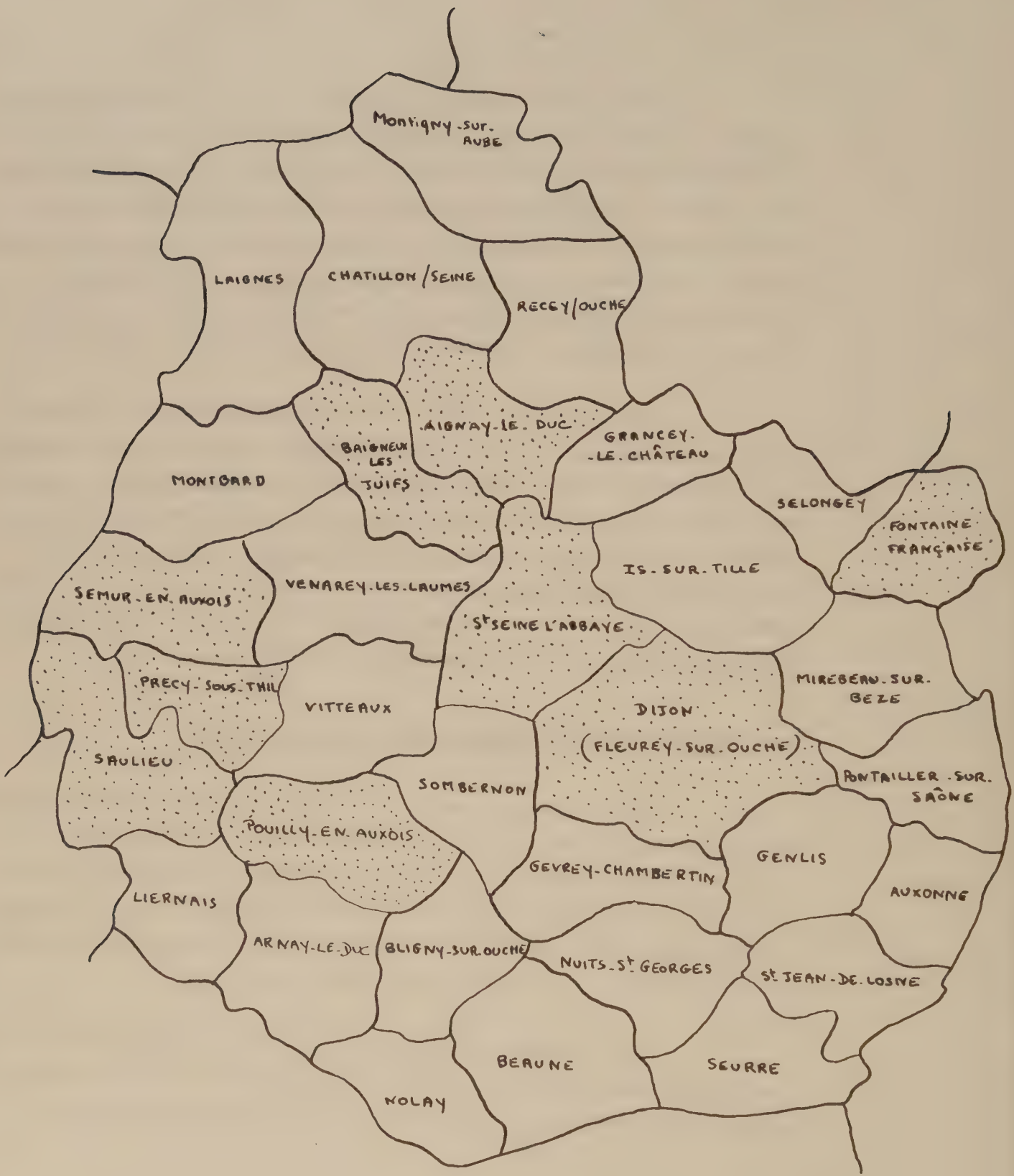
Pour avoir une idée de la morbidité, il faut donc entreprendre un dépistage systématique des sujets présentant des stigmates sérologiques ou cutanés d'une infection brucellique récente ou ancienne. C'est ce que nous avons tenté de faire en Côte d'Or dans la première partie de notre travail. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude thérapeutique sur une série de malades, en utilisant une association d'antibiotiques adaptée à la conception physiopathogénique de la maladie, et comportant la rifampicine.

## 1- DEPISTAGE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE EN COTE D'OR

On distingue deux grands types d'enquêtes épidémiologiques, celles étendues à la population générale, plus représentatives, et celles limitées à une ou plusieurs catégories de personnes. Pour la brucellose, ces études peuvent être faites en utilisant soit les tests sérologiques, soit le test d'allergie cutanée (l'intradermo-réaction), ou mieux encore ces deux types de tests à la fois.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à la population générale de la Côte d'Or, et nous avons réalisé successivement une enquête sérologique et une enquête par intradermo-réaction.

.../...




Carte nº 1 : Côte d'Or

Les cantons dans lesquels nous avons enquêté figurent en pointillés.

## 1.1- L'enquête sérologique

### 1.1.1- Principe

Pour cette étude, nous avons eu l'idée de nous servir des structures en place du Centre de Transfusion Sanguine de Dijon et nous tenons ici à remercier particulièrement son directeur, le Dr. CHATELAIN, qui nous a autorisé à utiliser les sérums des donneurs de sang pour ce dépistage.

En effet, les personnes qui font don de leur sang doivent être en bon état général et, en tout cas, elles ne doivent pas avoir eu d'épisode fébrile récent. Comme elles appartiennent à des milieux socio-professionnels différents, elles constituent à priori un échantillonnage représentatif de la population générale, ce qui est particulièrement intéressant dans une enquête épidémiologique.

Sur le plan pratique, les médecins et les laborantines du Centre de Transfusion Sanguine vont régulièrement recueillir les dons du sang dans les villes du département. Ils prélèvent chez chaque donneur un flacon de 360 ml et un tube de 15 ml (tube sec). Ces 15 ml de sang servent au contrôle du groupe sanguin, à la recherche de l'antigène Australia et d'anticorps irréguliers, au sérodiagnostic de la syphilis et à d'autres examens éventuels.

En ce qui nous concerne, nous avons recueilli le sang en excès dans ces tubes secs, après quelques "tournées" effectuées pendant la période du 22 Octobre au 19 Novembre 1975. Chaque tube a été centrifugé pour séparer le sérum des globules ; puis le sérum a été récupéré à la pipette et placé dans des tubes soigneusement numérotés en utilisant le code du Centre de Transfusion pour éviter toute erreur. Chaque tube a ensuite été placé au congélateur pour une analyse globale ultérieure. Nous avons ainsi obtenu 740 sérums provenant de huit tournées dans huit cantons différents (cf. carte n° 1). La répartition

.../...

des sérums par canton s'établit de la façon suivante :

| | |
|---|---|
| Semur-en-Auxois | 159 sérums |
| Baigneux-les-Juifs | 50 sérums |
| Saulieu | 135 sérums |
| St-Seine-l'Abbaye | 76 sérums |
| Fontaine-Française | 86 sérums |
| Fleurey-sur-Ouche | 57 sérums |
| Pouilly-en-Auxois | 67 sérums |
| Précy-sous-Thil | 110 sérums |
| | 740 |

Au mois de Janvier 1976, tous les sérums ont été décongelés et nous avons réalisé pour chacun d'eux une réaction de fixation du complément en micro-méthode suivant la technique déjà citée ( 99 ) ( 110). Les sérums positifs ont fait l'objet, dans le même temps, d'un Bengal Test puis ils ont été recongelés pour être analysés en immunofluorescence au mois de Juillet 1977.

1.1.2- Résultats

Sur les 740 sérums que nous avons étudiés, nous avons trouvé 26 réactions de fixation du complément (FC) positives à des taux égaux ou supérieurs au 1/2, soit 3,5 %. Un Bengal Test (BT) a été pratiqué sur ces 26 sérums, et nous avons obtenu 3 réactions positives.

A l'aide des numéros portés sur les tubes, nous avons alors recherché dans le fichier du CTS les noms et les adresses des donneurs qui avaient une réaction positive. Puis, nous avons écrit à chacun d'entre eux pour les prévenir qu'ils allaient recevoir notre visite. C'est ainsi que dans le courant du mois de Mars 1976, nous sommes allés voir ces personnes, en 4 tournées successives. Au cours de chaque visite, nous avons tout d'abord expliqué le principe de l'enquête puis demandé l'autorisation de pratiquer un interrogatoire, un examen clinique et une nouvelle prise de sang. Il est intéressant

.../...

de noter ici que nous avons toujours été très bien reçus par ces personnes, et que nous n'avons ressenti à aucun moment hostilité ou méfiance.

Pour chaque sujet, nous avons établi un questionnaire sur :

- les renseignements d'état-civil,
- la ou les professions exercées,
- les habitudes de vie,
- le nom du médecin traitant,
- les antécédents personnels (Brucellose ? Yersiniose ? Tularémie ?),
- l'existence d'une vaccination récente (choléra ?),
- l'existence de signes évocateurs d'une brucellose,
- l'état sanitaire du bétail, enfin, quand il s'agissait d'éleveurs.

Nous avons ensuite effectué un examen général complet en faisant porter notre attention surtout sur les appareils splénoganglionnaire, hépato-digestif, osteo-articulaire, pulmonaire et l'examen cutané. Enfin, nous avons pratiqué chez chacun d'eux une prise de sang pour contrôler la positivité de la sérologie.

Au mois de Juillet 1977, 25 des 26 sérums positifs en fixation du complément ont été analysés en immunofluorescence (IF), et nous avons obtenu 19 réactions positives à des taux égaux ou supérieurs au 1/50.

Sur les 135 sérums recueillis dans le canton de Saulieu et sur les 67 de Pouilly-en-Auxois, nous n'avons trouvé aucune réaction positive.

Voici les 26 observations recueillies, accompagnées des résultats des examens sérologiques. Il est intéressant de les présenter canton par canton.

.../...

- Dans le canton de Semur-en-Auxois, sur 159 sérums recueillis, nous avons eu 7 résultats positifs :

Obs. 1 : Monsieur COU... Marcel, 51 ans, est un éleveur, cholecystectomisé depuis 3 ans et qui présente fréquemment des sueurs inexpliquées. Depuis 1 an, il a des douleurs dans le genou gauche où l'examen trouve un choc rotulien. Le bétail de son exploitation est entièrement vacciné et il n'y a jamais eu de cas de brucellose. Les résultats sérologiques figurent dans le tableau suivant

| | 18.11.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | - |
| BT | - | - |
| IF | - | |

Nous avons pratiqué chez cet homme une IDR à la mélitine : elle était négative.

Obs. 2 : Monsieur BOU... Pierre, 37 ans, est un éleveur qui a des vaches brucelliennes depuis 5 ans. Il se plaint depuis 2 ou 3 mois de fatigue, de courbatures et de douleurs lombaires. L'examen clinique est strictement normal.

Sérologies :

| | 22.10.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | - | |

Obs. 3 : Madame BLA... Michèle, 35 ans, est greffier. Elle habite la ville, n'est jamais en contact avec le bétail mais a mangé du fromage de chèvre frais, de fabrication artisanale pendant l'été 1975. Elle ne se plaint de rien, l'examen est normal.

| | 22.10.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | - |
| BT | - | - |
| IF | - | |

.../...

Obs. 4 : Monsieur DEL... Marcel, 42 ans, est un éleveur qui a eu des vaches brucelliennes en 1968-1969 et de nouveau pendant l'été 1975. Lors de la visite, le 14.03.76, il présente un "syndrome grippal" mais l'examen est normal.

| | 22.10.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | - |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 5 : Monsieur PAT... Daniel, 35 ans, est un éleveur qui a eu des vaches brucelliennes en 1973, et qui se plaint seulement d'asthénie. L'examen est négatif.

| | 22.10.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | - |
| BT | + | + |
| IF | 1/100 | |

Nous devions revoir cet homme en consultation, mais il ne s'y est pas présenté.

Obs. 6 : Monsieur LUT... Gilbert, 45 ans, est cantonnier. Mais il a été éleveur auparavant et il est resté en contact avec des bovins brucelliens jusqu'en Octobre 1975. De plus, il consomme fréquemment du lait de vache cru. Il présente un diabète de découverte récente, une asthénie et des courbatures intenses depuis quelques mois. L'examen clinique est normal.

| | 22.10.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/16 | 1/8 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Nous devions revoir ce malade en consultation dans le service des maladies infectieuses pour un bilan et un traitement éventuel sous la direction de son médecin traitant, mais il ne s'est pas présenté.

.../...

Obs. 7 : Monsieur BIE... Guy, 38 ans, est un éleveur dont le troupeau est sain mais il aide de temps en temps M. PAT... (Obs 5) qui a eu des vaches brucelliennes. Il se plaint d'asthénie et de courbatures mais surtout d'une furonculose des membres inférieurs très importante.

| | 22.10.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/16 | 1/64 |
| BT | - | - |
| IF | 1/400 | |

Dans un premier temps, nous avons traité la furonculose et nous nous proposions de refaire un bilan brucellien ensuite, mais ce malade ne n'est plus manifesté.

- Dans le canton de Précy-sous-Thil, nous avons eu 5 réactions positives sur 110 examens.

Obs. 8 :Monsieur BOI... Bernard, 45 ans, est un éleveur qui a eu de nombreux avortements brucelliens dans son troupeau entre 1970 et 1973. Il n'accuse aucun signe fonctionnel et l'examen clinique est négatif.

| | 18.11.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/16 | 1/4 |
| BT | - | - |
| IF | 1/100 | |

Obs. 9 : Monsieur MOR... Guy, 44 ans, est un éleveur qui a eu des vaches brucelliennes en 1970 et qui a présenté des lombalgies intenses entre 1971 et 1973. Actuellement, tout est rentré dans l'ordre et l'examen est négatif.

| | 18.11.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | - | |

.../...

Obs. 10 : Madame MIG... Josette, 32 ans, sans profession, habite un village où la brucellose est endémique. D'ailleurs, son mari, ouvrier agricole, a fait une brucellose en 1974. Elle n'accuse aucun signe fonctionnel et l'examen clinique est négatif.

| | 18.11.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 11 : Monsieur CHA... Jean-Pierre, 27 ans, est ouvrier mais travaille en fin de semaine dans une ferme d'élevage. Il dit ne pas savoir si le bétail est brucellien. Il se sent en très bonne santé et l'examen clinique est normal.

| | 18.11.75 | 22.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 12 : Monsieur DES... Gustave, 47 ans, est un éleveur. En Novembre 1973, une de ses vaches a fait un avortement brucellien, et, 8 jours après, il avait un sérodiagnostic de Wright positif au 1/20. Il n'a pas eu de traitement et n'a pas été suivi sur le plan sérologique. Il est asthénique et a présenté un épisode fébrile inexpliqué au printemps 1974. L'examen clinique est négatif.

| | 18.11.75 | 14.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/16 | 1/8 |
| BT | - | - |
| IF | 1/200 | |

Ce malade devait être revu à la consultation du service, mais il ne s'y est pas présenté.

- Dans le canton de St-Seine-l'Abbaye, sur un total de 76 sérums examinés, nous avons eu 3 réactions positives.

.../...

Obs. 13 : Monsieur DUT... Seine, 40 ans, est un éleveur dont le bétail a été brucellien dix ans auparavant et de nouveau en 1975 ( avortements en série et une vache abattue). Actuellement, il est en bonne santé, mais il a eu en 1970 des douleurs assez invalidentes de la région lombaire et dans les genoux sans manifestations fluxionnaires nettes. L'examen clinique est rigoureusement négatif.

| | 12.11.75 | 13.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 14 : Monsieur BER... Georges, 35 ans, éleveur, n'aurait jamais eu de bétail brucellien et n'accuse aucun signe fonctionnel. L'examen est négatif.

| | 12.11.75 | 13.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | - | |

Obs. 15 : Monsieur GAR... Guy, 42 ans, éleveur, a eu une vache brucellienne 2 ans auparavant. Dans ses antécédents, on note un broncho-emphysème, un tassement vertébral en 1975 et surtout un eczéma de contact brucellien. L'examen clinique révèle une douleur à la percussion de l'articulation sacro-iliaque droite, mais la radiographie est normale.

| | 12.11.75 | 13.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | 1/8 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Nous avons pratiqué alors une IDR à la mélitine qui s'est avérée être très positive avec une réaction oedèmateuse et érytémateuse de 55 mm x 44 mm (+++).

.../..

Ce malade a été revu plusieurs fois en consultation et traité. Son observation sera reprise dans le chapitre consacré à la thérapeutique.

- Au village de Fleurey-sur-Ouche (près de Dijon), 57 sérums ont été examinés et deux examens ont été positifs.

Obs. 16 : Monsieur FEU... Bernard, 29 ans, est éleveur. Son troupeau a été entièrement abattu en 1970 car il était brucellien. En 1975, dans son nouveau troupeau, une vache laitière a une sérologie très positive. Depuis 12 à 18 mois, il présente des accès fébriles pseudo-palustres et depuis 2 ou 3 mois des sueurs abondantes, des dorsalgies et une asthénie marquée. L'examen clinique trouve un pôle inférieur de rate, palpable dans les grandes inspirations.

| | 15.11.75 | 13.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/16 | 1/16 |
| BT | + | + |
| IF | 1/100 | |

Ce malade sera revu en consultation dans le service, hospitalisé quelques jours pour bilan et traité. Son observation sera reprise au chapitre de la thérapeutique.

Obs. 17 : Mademoiselle POS... Pascale, 19 ans, est lycéenne, mais elle rend souvent visite à ses voisins qui sont éleveurs. Il y a du bétail brucellien dans le village. Elle ne se plaint que d'une asthénie légère et de sueurs inexpliquées. L'examen clinique met en évidence une douleur à la percussion de l'articulation sacro-iliaque gauche et la radiographie un léger pincement de l'interligne articulaire.

| | 12.11.75 | 13.03.76 |
|---|---|---|
| FC | $\geq$ 1/128 | $\geq$ 1/128 |
| BT | - | - |
| IF | 1/3200 | |

L'IDR à la mélitine est positive à 1 croix le 26.06.76. Cette jeune malade sera suivie en consultation et traitée. Son observation sera reprise au chapitre de la thérapeutique.

.../...

- Dans le canton de Baigneux-les-Juifs, deux examens étaient positifs sur les 50 sérums analysés.

Obs. 18 : Monsieur FLO... Raymond, 51 ans, est photographe à Dijon ; il n'a jamais vécu à la campagne et il a donné son sang à Baigneux alors qu'il s'y trouvait de passage. Dans ses antécédents, on note un coryza spasmodique et un acné facial trainant depuis environ 2 ans. Il se plaint d'asthénie, de sueurs profuses et de courbatures depuis 1 an et a dû être hospitalisé en Andorre au mois de Septembre 1975 pour une orchite bilatérale, spontanément régressive !

| | 23.10.75 | 12.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/8 | - |
| BT | - | - |
| IF | - | |

La discordance entre les deux examens par fixation du complément pouvait s'expliquer par le fait que cet homme prenait depuis 12 mois, 2 à 4 gelules par jour de Florocycline* pour son acné. Nous avons donc pratiqué une IDR à la mélitine pour rechercher un état d'allergie traduisant une infection ancienne, mais elle était négative.

Obs. 19 : Madame LEP... Marie-Thérèse, 49 ans, fait de l'élevage avec son mari. Quelques vaches du troupeau ont fait des avortements brucelliens en 1962-1963. Dans ses antécédents, on note un goitre et un kyste de l'ovaire. En 1972 et 1973, elle était très fatiguée et présentait un coryza spasmodique lorsqu'elle entrait en salle de traite. Depuis cette date, elle constate de façon intermittente un eczéma de la région des coudes. L'examen clinique que nous avons pratiqué révèle une légère douleur à la percussion des articulations sacro-iliaques.

| | 23.10.75 | 13.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | 1/8 |
| BT | - | - |
| IF | 1/100 | |

.../...

Cette malade est revue en consultation le 7.05.76 avec des radiographies de la colonne lombaire et des sacro-iliaques. Les clichés sont normaux et l'IDR à la mélitine est positive (10 mm x 10 mm). Un traitement est entrepris ; nous en verrons les résultats ultérieurement.

- Dans le canton de Fontaine-Française, nous avons examiné 86 sérums de donneurs et avons eu 7 réactions positives.

Obs. 20 : Monsieur FIA... René, 51 ans, est éleveur. Le troupeau est bien suivi, mais on déplore un avortement suspect durant l'été 1975, l'analyse du délivre "n'ayant pu être réalisée"... De plus cet homme est fréquemment en contact avec les troupeaux des fermes voisines. Sur le plan clinique, on ne note qu'une asthénie anormale depuis quelques mois, l'examen étant satisfaisant.

| | 13.11.75 | 21.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 21 :Monsieur MAI... Emile, 42 ans, est ouvrier métallurgiste depuis 18 mois. Auparavant, il était éleveur mais son troupeau était sain ; par contre, il s'est parfois occupé de bétail brucellien chez des voisins. Il ne se plaint de rien et l'examen clinique est normal.

| | 13.11.75 | 21.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 22 : Monsieur BIO... Jacques, 24 ans, est ouvrier et n'a pas de contact régulier avec le bétail. Il n'a pas de manifestations fonctionnelles évocatrices et l'examen clinique est normal.

.../...

| | 13.11.75 | 21.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/2 |
| BT | - | - |
| IF | 1/50 | |

Obs. 23 : Monsieur COR... Bernard, 25 ans, est éleveur et il y a eu des avortements épizootiques en 1974 dans son troupeau. Depuis cette époque, il présente des sueurs inhabituelles mais l'examen clinique est satisfaisant. Le 13 Novembre 1975, la FC était positive au 1/2, le Bengal Test positif. Nous n'avons pu pratiquer de 2ème prélèvement, mais l'IDR à la mélitine était négative le 16.03.76. Il ne restait pas suffisamment de sérum pour l'immunofluorescence.

Obs. 24 : Monsieur PER... André, 28 ans, est éleveur. On note des avortements épizootiques dans son troupeau en 1966, puis en 1974 et 1975. Au printemps 1969, il a fait un épisode fébrile inexpliqué d'une quinzaine de jours au service militaire. Il se plaint d'une asthénie chronique et de douleurs lombaires à type de lumbagos depuis 2 ans environ. L'examen clinique met en évidence une douleur à la percussion des apophyses épineuses L1-L2.

| | 13.11.75 | 21.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/2 | 1/8 |
| BT | - | - |
| IF | 1/200 | |

Ce malade devait être revu en consultation, mais il ne s'est jamais présenté à son rendez-vous.

Obs. 25 : Monsieur GUE... Claude, 28 ans, s'occupe du bétail dans la ferme de ses parents. Le troupeau serait indemne de brucellose et pourtant la mère de monsieur G. a contracté cette maladie en 1970. Cet homme est en excellente santé et l'examen clinique est négatif. Lors du premier examen, la réaction de fixation du complément était positive au 1/2, le BT négatif et l'IF positive au 1/50. Le

.../...

deuxième examen n'a pu être fait que le 31.03.77 et, à ce moment, le sérodiagnostic de Wright était négatif et la fixation du complément positive au 1/4. L'absence de symptomatologie clinique nous a poussé à ne pas entreprendre de traitement.

Obs. 26 : Monsieur BAU... Jean, 42 ans, est éleveur. Quelques unes de ses vaches ont présenté des avortements épizootiques en 1974 et en 1975. En 1973, il a fait un épisode grippal prolongé et son médecin a demandé un sérodiagnostic de Wright qui était négatif (à cette époque, le troupeau était apparemment sain). Au printemps 1975, il a présenté un nouvel épisode grippal prolongé avec un "torticolis", mais le sérodiagnostic n'a pas été refait. Lors de l'examen, tout est rentré dans l'ordre et on ne trouve aucun signe physique.

| | 13.11.75 | 21.03.76 |
|---|---|---|
| FC | 1/4 | 1/32 |
| BT | - | - |
| IF | 1/1600 | |

Ces résultats ont conduit le médecin traitant à entreprendre un traitement par Bactrim *, à raison de 4 comprimés par jour pendant 2 mois. Au décours de ce traitement, ainsi que le 31.03.77, le sérodiagnostic de Wright était négatif, mais les autres examens sérologiques n'ont pas été demandés par le médecin traitant.

Au total, cette enquête de dépistage sérologique réalisée sur un total de 740 donneurs de sang de quelques zones rurales de la Côte d'Or, a permis de mettre en évidence chez 26 personnes la présence d'anticorps anti-Brucella.

Nous commenterons ces résultats avec ceux de l'enquête par l'intra-dermo-réaction à la mélitine.

.../...

## 1.2- L'enquête par le test allergique (IDR)

### 1.2.1- Principe

Rappelons que l'IDR à la mélitine permet de dépister l'allergie à l'antigène brucellique et que sa positivité signe toujours un contact qui peut parfois être très ancien ; elle constitue ainsi un test de choix pour les enquêtes épidémiologiques. Nous avons donc décidé de compléter notre travail en pratiquant une série d'IDR dans une zone rurale donnée. Notre choix s'est porté sur la région d'Aignay-le-Duc (cf. carte n° 1) et nous tenons à remercier ici le Dr. RENON, qui nous a beaucoup aidé. Il s'est chargé de trouver, au hasard de ses visites, un certain nombre de sujets qui acceptaient de subir cette IDR après avoir été informés du risque possible d'effet secondaire. Puis, il a convoqué ces volontaires dans son cabinet médical qu'il avait mis à notre disposition le dimanche.

Chaque personne a pu ainsi être interrogée de façon précise sur sa profession, son âge, ses antécédents et sur l'existence éventuelle de manifestations cliniques pouvant cadrer avec une brucellose. L'IDR a été réalisée suivant la technique classique ( 12 ), et lue à la 48ème heure, suivant les normes déjà citées. Le nombre d'examens pratiqués nous a obligé à faire notre étude en deux séances successives.

En 1972, une enquête de ce type avait déjà été effectuée dans la même région, chez des personnes différentes, sur les conseils du Pr. DESTAING, par le Dr. FOURNIER. Nous tenons à le remercier de nous avoir permis d'utiliser ses résultats qui n'ont pas encore fait l'objet d'une publication.

### 1.2.2- Résultats

Au total, nous rapportons ici une série de 103 intra-dermo-réactions à la mélitine (67 + 36) pratiquées au hasard dans la population d'Aignay-le-Duc et des environs. Chez ces 103 personnes,

.../...

nous avons trouvé 44 réactions positives, soit 42,7 % des cas.

Lors de l'enquête de 1972, l'un des vétérinaires d'Aignay-le-Duc avait été testé et il présentait une IDR positive avec une réaction d'environ 20 mm x 20. D'autre part, quatre anciens brucelliens avaient aussi été testés : trois d'entre eux avaient une réaction positive mais le quatrième, dont la brucellose avait été traitée en 1962, avait une IDR négative.

Lors de notre enquête, en Juin 1976, nous avons recueilli plusieurs observations intéressantes que nous allons résumer succintement.

Obs. 27 : Monsieur GIB... Louis, 71 ans, est électricien en retraite, mais il a souvent fait des travaux d'électricité dans des étables. Depuis sa retraite, il jardine et n'est jamais en contact avec le bétail. Il ne boit que du lait pasteurisé et ne consomme que des fromages du commerce. Il n'a pas d'antécédents de brucellose et ne se plaint que de vagues douleurs vertébrales, mais l'IDR est positive : 15 mm x 15.

Obs. 28 : Monsieur TOU... Emile, 54 ans, travaille au C.E.A. de Valduc et, lors de notre interrogatoire, il est en arrêt de travail pour un épisode fébrile encore inexpliqué. Il n'est jamais en contact avec le bétail et n'a pas d'antécédents de brucellose. Pourtant, l'IDR est positive avec une réaction oedémateuse et érythémateuse de 20 mm x20.

Obs. 29 : Monsieur ROU... Marcel, 67 ans, est un cultivateur en retraite qui ne se souvient pas avoir été en contact avec du bétail brucellien ; il se plaint d'algies vertébrales mises sur le compte d'une arthrose ; l'IDR donne une réaction de 20 mm x 20.

.../...

Obs. 30 et 31 : Monsieur BOU... Jean, 47 ans, est éleveur et il a fait une brucellose traitée en 1960. Il semble guéri et un sérodiagnostic de Wright récent est négatif. L'IDR est nettement positive avec un oedème et un érythème de 30 mm x 30.

Sa femme, 46 ans, est en bonne santé et n'a pas d'antécédents pathologiques ; elle a pourtant une réaction exhubérante de 60 mm de diamètre.

Obs. 32 : Monsieur MIC... Lucien, 65 ans, est un ancien ouvrier agricole. Il s'est souvent occupé de bétail brucellien. Il a une réaction positive (30 mm x 30).

Obs. 33 : Il s'agit d'un homme de 35 ans, éleveur, que l'on a traité dans le service en 1973 pour une brucellose aigüe. Il connait parfaitement la maladie et voudrait bien passer en invalidité pour "patraquerie"... Il réclame une IDR qui se révèle positive avec une réaction de 20 mm x 20. Il connait si bien sa maladie que, quelques jours après l'IDR, il se fait refaire un sérodiagnostic (antérieurement négativé) ; la réaction de Wright, redevenue positive au 1/40, justifiait selon lui sa prise en charge poúr une IPP... !

Obs. 34 : Le 2ème vétérinaire d'Aignay a fait une brucellose, traitée en 1966. Depuis cette époque, il présente souvent un eczéma des bras après une délivrance "à mains nues". L'IDR est exhubérante, donnant une réaction érythémateuse et oedèmateuse de tout l'avant-bras. Ce test est d'ailleurs mal supporté sur le plan général, entrainant une pyrexie à 39° pendant 48 heures, avec une asthénie marquée imposant à cet homme robuste un repos au lit pendant 24 heures.

Obs. 35 : Monsieur SEG... André, 55 ans, est éleveur et il a eu du bétail brucellien en 1975. Il est en bonne santé mais a une réaction exhubérante de 60 mm de diamètre.

.../...

Les trois observations suivantes ont une histoire commune et curieuse. Avant notre départ d'Aignay, comme il nous restait de la mélitine, nous avons pratiqué des IDR chez trois ouvriers maçons qui travaillaient sur un chantier à proximité du cabinet du Dr. RENON.

Le premier (obs. 36), Monsieur NEU... Michel, 51 ans, avait une réaction négative. Le deuxième (obs. 37), Monsieur MOR... Yves, 29 ans, avait une réaction de 20 mm x 20. Devant notre étonnement, il nous a avoué qu'il aidait souvent son beau-père, éleveur, dans ses travaux à l'étable. Le troisième enfin (obs. 38), Monsieur CLE... Georges, 45 ans, avait aussi une réaction nettement positive de 30 mm de diamètre. On a appris alors, en l'interrogeant, qu'il n'était maçon que depuis quelques années et qu'auparavant, il était ouvrier agricole... Dans le monde rural, il faut vraiment penser d'abord et toujours à la brucellose !

### 1.3- Les commentaires

#### 1.3.1- Sur l'enquête sérologique

##### a) Le choix des tests utilisés

Le diagnostic biologique d'une brucellose, en pratique journalière, impose la réalisation simultanée de 2 ou 3 tests sérologiques pour éviter les résultats faussement négatifs. Pour la même raison, un dépistage sérologique de masse ne devrait être réalisé qu'à l'aide de plusieurs réactions. Mais on se heurte ici à un problème financier et l'on est le plus souvent obligé d'utiliser seulement une ou deux réactions pour limiter le coût de l'enquête. Ainsi, on choisit, au mieux, la ou les réactions qui sont le plus longtemps positives au cours d'une brucellose, et celles dont la réalisation technique nécessite le moins de temps et le minimum de personnel.

Pour notre part, nous n'avons pas utilisé la réaction d'agglutination de Wright. Certes, cette technique utilisée en micro-méthode permet l'analyse de 80 à 120 sérums par heure. Mais la réaction

.../...

devient assez rapidement négative, dès le 7e mois de la maladie, ce qui limite son intérêt dans les enquêtes de dépistage pour les brucelloses subaigües et chroniques. Il est pourtant un moment où la réaction de Wright est seule positive, au début des brucelloses aigües ; on peut donc nous reprocher, en renonçant à son emploi, de laisser passer un certain nombre de malades, au début d'une brucellose. Mais, à ce stade, la Fièvre de Malte est le plus souvent fébrile ; elle est donc exclue du don du sang. On ne peut donc envisager cette possibilité chez les 740 donneurs qui se sont prêtés à notre enquête.

Nous avons choisi la réaction de fixation du complément parce qu'elle peut aussi être réalisée en microméthode et fournir 80 à 120 résultats par heure. De plus, c'est une réaction longtemps positive au cours d'une brucellose (au moins jusqu'au 12e mois). Certes, l'immunofluorescence est encore plus longtemps positive, mais sa réalisation demande encore trop de temps pour qu'elle puisse être utilisée dans les enquêtes de masse. Nous ne l'avons donc pratiquée que sur les sérums positifs en fixation du complément, afin de réaliser une étude comparative de la valeur de ces deux techniques (nous tiendrons compte du fait que les sérums sont restés environ 21 mois au congélateur avant d'être analysés en immunofluorescence).

Le Bengal Test, bien qu'il donne environ 3 % de résultats faussement positifs ( 9 ), est présenté comme un test de dépistage parce qu'il est positif jusqu'au 10ème mois de la maladie environ et que sa réalisation demande peu de temps (3 à 4 minutes). Nous ne l'avons utilisé, comme l'immunofluorescence, que sur les sérums positifs en fixation du complément, pour une étude comparative.

b) Les observations

Sur 740 donneurs de sang de huit cantons de la Côte d'Or, nous avons recueilli 26 observations de gens qui avaient une réaction de fixation du complément positive. Ces 26 personnes ont subi un examen clinique et 25 d'entre elles, une prise de sang pour contrôle

.../...

de la sérologie. Lors de ce contrôle, sur les 25 sérums recueillis, nous n'avons obtenu que 20 réactions de fixation du complément positives. L'ensemble des renseignements obtenus nous conduit à éliminer quelques observations, voici pourquoi :

L'observation n° 1. Certes, il s'agit d'un éleveur qui présente quelques signes cliniques qui peuvent cadrer avec une brucellose. Mais la fixation du complément est d'abord positive au 1/2, puis se négative au contrôle. Le BT, l'immunofluorescence et l'intradermoréaction à la mélitine sont négatives. Quatre réactions négatives : c'est trop pour affirmer une brucellose, même ancienne.

L'observation n° 3. Il s'agit d'une femme greffier qui n'a jamais été en contact avec le bétail. Son profil sérologique est identique à celui de l'observation précédente. La sérologie et l'épidémiologie nous font considérer cette femme comme indemne de brucellose.

L'observation n° 18. Ce photographe dijonnais n'a aucun contact avec le bétail et ne consomme aucun produit laitier suspect. Certes, sa première réaction de fixation du complément a été nettement positive, au 1/8, mais elle s'est négativée au contrôle. Négatifs aussi le BT, l'immunofluorescence et l'intra-dermo-réaction à la mélitine. On pourrait attribuer cette négativation à un traitement prolongé par les cyclines pour acné. Nous avons préféré rejeter l'observation parce que, là encore, l'épidémiologie s'accordait avec les sérologies négatives.

A l'opposé, nous avons retenu deux observations de brucellose ancienne sur la foi de résultats faiblement positifs. Voici pourquoi :

L'observation n° 14. Il s'agit d'un éleveur. Il nous dit bien qu'il n'a jamais été en contact avec un bétail brucellien. Il n'empêche que sa réaction de fixation du complément est deux fois positive au 1/2. Les autres sérologies sont négatives, l'intradermoréaction

.../...

n'a pu être pratiquée. En dernière analyse, nous avons préféré croire une fixation du complément deux fois positive.

L'observation n° 23. Cet éleveur a eu des vaches brucelliennes en 1974. Nous n'avons pu pratiquer chez lui qu'un seul prélèvement de sang, mais la FC a été positive au 1/2, le BT positif. Certes l'immunofluorescence n'a pu être réalisée et l'intradermoréaction a été négative. Pourtant, ce profil biologique avec deux réactions positives nous parait indiscutable et cadre bien avec l'épidémiologie.

Au total, après une analyse serrée de chaque cas, nous avons retenu parmi ces 740 donneurs, 23 personnes qui nous paraissent brucellisées, soit 3,1 % des cas.

Chez ces 23 personnes, l'interrogatoire a été repris pour rechercher une affection non brucellienne qui aurait pu expliquer une sérologie positive. Nous n'avons pas trouvé chez eux de tularémie, de pasteurellose récente, de vaccination anti-cholérique effectuée au cours des derniers mois.

Sur ces 23 personnes, onze ont une brucellose en évolution, soit 48 %. Ce sont nos observations 5, 6, 7, 8, 12, 15, 16, 17, 19, 24 et 26. Le sujet de l'observation 12 avait eu un sérodiagnostic de Wright positif au 1/20 quelques années auparavant ; le sujet 26 avait eu un Wright négatif. Mais à l'époque de nos examens, ces 11 malades n'étaient pas considérés par leur médecin comme suspects de brucellose.

Cette constatation nous permet d'insister sur un fait déjà signalé par RENOUX et ses collaborateurs ( 101). En milieu rural, tout syndrome clinique qui ne fait pas sa preuve doit absolument faire penser à la brucellose.

c) La valeur relative des différents tests

A la lumière des résultats obtenus avec les trois tests sérologiques (FC, BT et IF) sur les mêmes échantillons de sérum, nous

.../...

voudrions apprécier la valeur respective de ces tests.

. Chez les 11 sujets que nous avons considérés comme brucelliens (obs. 5, 6, 7, 8, 12, 15, 16, 17, 19, 24 et 26)

Le Bengal Test a été positif 2 fois (obs. 5 et 16). La réaction d'immunofluorescence, par contre, a été positive dans tous les cas ; il y a donc une bonne corrélation avec la réaction de fixation du complément. En considérant les titres de positivité obtenus avec ces deux réactions, on constate quelques différences :

Obs. 6. La FC est nettement positive au 1/16 alors que l'IF n'est positive qu'au 1/50, titre habituellement non reconnu comme stigmate d'infection évolutive.

Obs. 15. La FC est juste positive au 1/4 et l'IF ne l'est qu'au 1/50.

Pour ces deux observations, on peut penser que le long séjour des sérums au congélateur (21 mois) explique la faible positivité de l'immunofluorescence. Cependant, il faut rappeler que FRIBOURG-BLANC ( 43 ) a prouvé que l'IF est une réaction très stable, dont les titres de positivité ne sont que peu ou pas affectés par une congélation des sérums pendant un an. D'ailleurs, dans deux de nos observations, le titre de positivité obtenu en IF est nettement supérieur à celui de la FC :

Obs. 24. La FC est faiblement positive au 1/2 alors que l'IF est au 1/200.

Obs. 26. La FC est juste positive au 1/4 tandis que l'IF est très positive au 1/1600.

Donc, pour nous, les résultats obtenus en immunofluorescence sont d'une grande stabilité car leur positivité n'est pas affectée par une longue congélation du sérum. Nous avons été confirmés dans cette certitude par l'évolution sérologique du malade n° 15 : le 25.10.76

.../...

(donc un an après les premiers examens), la FC était passée du 1/4 au 1/16 et l'IF du 1/50 au 1/200 : les titres ont évolué de façon parallèle et l'on ne peut ainsi mettre en doute la validité des premiers.

Au total, ces quelques observations confirment simplement que FC et IF ne sont pas toujours positives ensemble et qu'en pratique courante, il faut toujours demander une batterie de tests pour pouvoir diagnostiquer toutes les brucelloses.

. Chez les 12 autres sujets, considérés comme "brucellisés" (obs. 2,4, 9, 10, 11, 13, 14, 20, 21, 22, 23 et 25).

Le Bengal Test a été positif une fois (obs. 23). Sur les 11 sérums restants, analysés à la fois par FC et IF, nous avons eu 3 résultats discordants (obs. 2, 9 et 14) : la FC est positive une fois au 1/4 et deux fois au 1/2 et l'IF trois fois négative. Il s'agit trois fois d'éleveurs et deux d'entre eux ont eu des vaches brucelliennes, ce qui pousse à faire confiance à la FC, et vérifie ce que nous avons souligné au chapitre précédent. Pour les 8 observations (4, 10, 11, 13, 20, 21, 22 et 25) où les résultats sont concordants, la FC est deux fois positive au 1/4 et 6 fois au 1/2, tandis que l'immunofluorescence est toujours faiblement positive au 1/50. Ces 8 personnes ont pour nous, une grande importance. En effet, 7 d'entre elles (obs. 4, 10, 11, 13, 20, 21, 25) sont des éleveurs et/ou au contact avec du bétail brucellien et, même si les titres obtenus sont faibles, elles ont toutes, deux réactions sérologiques positives : une brucellose ancienne est donc hautement probable.

Ces observations nous font penser, avec d'autres auteurs ( 4 ) ( 79 ) ( 104) ( 120), qu'en matière d'enquête épidémiologique, les faibles titres sérologiques doivent être considérés comme des stigmates d'une infection brucellique ancienne, à condition bien sûr que le contexte clinique s'y prête. Rappelons à ce sujet que nous avons éliminé deux de nos observations (1 et 3) pour lesquelles nous n'avions pas la conviction d'un contact brucellien ancien. Pour le diagnostic

.../...

de brucellose évolutive, ces faibles titres constituent un élément de suspicion dont la signification est donnée par le résultat du 2ème examen sérologique pratiqué, en règle, 15 jours à 3 semaines plus tard.

. Pour pouvoir faire une étude comparative complète des trois tests sérologiques utilisés dans notre enquête, il aurait fallu pratiquer le BT et l'IF sur les 714 sérums négatifs en fixation du complément. Nous pouvons néanmoins conclure que :

- Le Bengal Test est nettement moins intéressant dans ce genre d'enquêtes que les deux autres réactions : sa positivité insuffisamment prolongée ne "couvre" pas la brucellose chronique et les infections brucelliques anciennes.

- Dans une enquête épidémiologique, une réaction de fixation du complément positive au 1/2 et une immunofluorescence au 1/50 doivent être interprêtées comme des cicatrices sérologiques d'une infection ancienne.

- Les deux réactions (FC et IF) doivent toujours être couplées car leurs résultats ne sont pas obligatoirement concordants. La réaction d' hémagglutination passive, préconisée en URSS et utilisée par RENOUX à TOURS, parait aussi très intéressante, mais nous n'en avons pas encore l'expérience.

d) Quelques considérations générales se dégagent enfin.

. Une enquête épidémiologique, nous l'avons vu, permet toujours de dépister des cas de brucellose jamais diagnostiqués et de mieux apprécier l'incidence réelle de la maladie qui est toujours sous-estimée. Grâce à notre enquête sérologique, nous avons dépisté sur 740 personnes, a priori en bonne santé, dans quelques zones rurales de Côte d'Or, 23 cas d'infections brucelliennes qui n'avaient jamais été diagnostiqués, soit 3,1 %. Quand on compare ce chiffre à l'indice de morbidité calculé sur les cas déclarés en Côte d'Or, moins de 0,4 pour 100 000 habitants (cf. Carte n° 6), ou aux 118 cas relevés entre 1960 et 1970 par Melle LAGARDE ( 62 ), on constate que l'incidence

.../...

de la brucellose chez l'homme est nettement sous-estimée en Côte d'Or. Elle l'est aussi dans de nombreux autres départements pour ne pas dire la totalité et l'on peut croire, avec RENOUX, que les 6 ou 700 cas déclarés par an en France ne représentent en fait que le dixième des cas réels.

Nous avons demandé au Docteur COLLIN, directeur du Laboratoire Vétérinaire Départemental, des renseignements sur la brucellose animale en Côte d'Or. Les ovins et les caprins sont indemnes et Brucella melitensis n'est jamais isolée. Les bovins, par contre, sont très infectés par Brucella abortus. L'interprétation des examens sérologiques systématiques du bétail est rendue difficile par les vaccinations "anarchiques" à l'aide de vaccins agglutinogènes. En 1976, 112 600 bovins appartenant à 5 480 exploitations ont eu une sérologie ; 2,5 % avaient des taux supérieurs à 80 UI, et 4,9 % des taux compris entre 30 et 80 UI. Parmi ces 4,9 %, il est impossible de connaître la proportion des animaux vaccinés. Si l'on considère les exploitations, 17 % avaient au moins un bovin positif au delà de 80 UI et 28 % n'avaient que des taux faibles (entre 30 et 80 UI), soit, au total, 45 % d'exploitations positives. Ici aussi, on ne peut savoir qu'elle est la proportion des exploitations véritablement infectées. On sait tout de même qu'en 1977, sur 100 exploitations qui déclarent des avortements, il y en a entre 18 et 25 qui sont infectées. Mais tous les avortements ne sont pas déclarés car les éleveurs sont souvent réticents.

Au total, l'incidence réelle de la brucellose est aussi très difficile à apprécier en médecine vétérinaire. L'éradication de la maladie animale devient urgente d'une part parce que c'est la meilleure prophylaxie de la brucellose humaine, d'autre part pour des raisons économiques : - elle a une incidence déterminante sur les prix de revient, la qualité et les débouchés de nos productions agricoles,

- et on a calculé que le coût de la brucellose atteint au minimum 300 millions de francs par an.

.../...

Cette incursion dans le domaine vétérinaire, nécessaire pour l'étude de toutes les anthropo-zoonoses, nous a appris que la brucellose contractée en Côte d'Or est toujours due (pour l'instant ?) à Brucella abortus. D'ailleurs, nous avons été assez étonnés de ne pas trouver de résultats positifs sur les 202 sérums en provenance de Saulieu et Pouilly-en-Auxois, cantons dans lesquels les bovins sont très nombreux.

. Le caractère professionnel de l'infection brucellique ressort de toutes les enquêtes citées. Notre travail le prouve une fois de plus, bien que nous ayons cherché, en nous adressant aux donneurs de sang, à tester toutes les catégories socio-professionnelles des zones rurales. Sur les 23 sujets brucelliens découverts lors de notre enquête, 20 ont ou ont eu une profession "exposée". Les trois autres (obs. 10, 17 et 22) sont tout de même régulièrement en contact avec des bovins.

. Notre enquête sérologique pose enfin le problème de l'attitude qu'on doit adopter lorsque l'on trouve des anticorps anti-Brucella dans le sérum d'un donneur de sang. Doit-on interdire le don du sang définitivement ou temporairement ? et dans ce dernier cas, pendant combien de temps ? Il est certain qu'au cours d'une brucellose chronique, il y a des bactériémies transitoires parfois authentifiées par des hémocultures. De plus, si une IDR à la mélitine positive signifie un parasitisme intracellulaire définitif, les rechutes sont toujours possibles.

En pratique, toute brucellose évolutive, aigüe ou chronique, contre-indique le don du sang. Mais après un traitement correct, non suivi de rechute dans l'année suivante, on doit pouvoir autoriser le don du sang même s'il persiste un faible taux d'anticorps résiduels. Il importe néanmoins d'imposer à ces gens une surveillance médicale attentive, notamment lors des épisodes fébriles ultérieurs, surtout s'ils restent en contact avec un milieu infecté.

.../...

1.3.2- Sur l'enquête par le test allergique

a) L'intra-dermo-réaction (IDR) à la mélitine de BURNET a une importance capitale dans les enquêtes épidémiologiques. En effet, si elle ne se positive qu'après 3 ou 4 semaines d'évolution d'une brucellose aigüe, elle restera positive le plus souvent pendant toute la vie d'un sujet brucellien. Une IDR à la mélitine positive a dans la brucellose la même signification que l'IDR à la tuberculine dans la tuberculose. Elle signe à tout coup un contact antérieur avec des brucelles. Les seuls cas connus de fausse positivité se voient chez les sujets vaccinés, mais en France la vaccination humaine n'est pas encore pratiquée. A l'opposé, on considérait classiquement qu'elle ne donnait jamais de résultats faussement négatifs. Mais, on connait maintenant des cas de brucellose authentiques avec une IDR négative.

Nous avons déjà fait état du travail de BEKELEMISEV pour qui l'IDR à la mélitine est négative dans 23,8 % des brucelloses chroniques. RENOUX et coll. ( 101 ) ont trouvé des réactions d'hémagglutination passive fortement positives chez des sujets porteurs d'une IDR négative. Ils rapportent aussi que VERSHILOVA, en URSS, a fait les mêmes constatations. Lors de notre enquête sérologique, nous avons également dépisté un cas (obs. 23) de brucellose chez un homme qui avait une IDR à la mélitine négative. Nous avons eu aussi un malade atteint de brucellose aigüe qui au 4ème mois de sa maladie (cf. obs. page 40 ) avait un test allergique négatif. Pour ALABEATRIX ( 4 ), on peut trouver une IDR négative après un traitement efficace et bien conduit, ou dans le cas d'une brucellose très ancienne. Rappelons ici que lors de son enquête, en 1972, le Dr FOURNIER avait trouvé une IDR négative chez un brucellien correctement traité en 1962.

Au total, l'IDR à la mélitine est un excellent test de dépistage. Sa positivité signe toujours un contact antérieur avec les brucelles. Elle peut être le seul signe biologique d'une brucellose

.../...

chronique. Mais elle donne parfois des résultats faussement négatifs et doit donc être confrontée avec les résultats sérologiques.

b) A la lumière de ce qui précède, on doit considérer que le nombre de cas dépistés lors de notre enquête par le test allergique seul est inférieur au nombre réel. Pourtant, sur 103 IDR, nous avons relevé 44 réactions positives, soit 42,7 %, ce qui est considérable. Ces chiffres prennent toute leur valeur si on se rappelle que les tests ont été pratiqués au hasard dans la population d'Aignay-le-Duc et de ses environs. Si l'on retire de cette statistique les 6 tests pratiqués chez des brucelliens connus, on trouve tout de même 38 résultats positifs sur 96 IDR, soit 39,6 %. Quel pourcentage aurions nous obtenu en couplant le test allergique avec quelques réactions sérologiques ! Soulignons enfin qu'il nous a paru parfaitement licite de grouper les deux enquêtes de 1972 et 1976, dans la mesure où elles avaient été pratiquées dans la même région et sur des personnes différentes.

c) La comparaison des chiffres de morbidité obtenus avec l'enquête sérologique (3,1 %) et avec l'enquête par l'IDR (42,7 %) montre bien l'importance capitale du test allergique dans un travail de dépistage.

Enfin, en comparant ces indices de morbidité de la brucellose humaine à Brucella abortus en Côte d'Or à ceux donnés par NOURRAIN en 1969, en Indre-et-Loire ( 79 ), nous ne pouvons qu'être frappés par leur similitude : 38 % en Indre-et-Loire, 40 à 42 % en Côte d'Or. Il nous semble trouver ici la preuve du bien-fondé des estimations de RENOUX et coll., en 1970 (101 ) : "il y aurait en France de 2 à 2,5 millions de gens vivant au contact des bovins qui présenteraient des réactions immunologiques de la brucellose positive."

Deux millions de brucelliens en France ! Deux millions de campagnards qui ont eu ou ont encore une fièvre de Malte... Il faut

.../...

bien souligner ce chiffre pour qu'il attire enfin l'attention des pouvoirs publics et permette de comprendre que la Brucellose est, en milieu agricole français en général, et en Côte d'Or rurale en particulier, la maladie numéro un. Ce n'est sans doute pas la maladie la plus fréquente. Les viroses se rencontrent plus souvent, mais elles sont sans lendemain. La Brucellose est celle qui pose le plus de problèmes parce que c'est une maladie au long cours. Comme la tuberculose sous nos climats, comme le paludisme, l'amibiase, la bilharziose en pays tropicaux, l'endémie brucellienne est un fléau. Dans le monde rural, en tout cas.

## 2- ANTIBIOTHERAPIE DE LA BRUCELLOSE

### 2.1- Les bases

Dans le chapitre consacré à la pathogénie, nous avons longuement insisté sur la propriété qu'ont les brucelles de parasiter les macrophages tissulaires. Nous avons également souligné que cette situation constitue une position de résistance pour les bactéries : pour les atteindre, les antibiotiques doivent bien diffuser dans les tissus (et les granulomes) et pénétrer dans les cellules. La situation intra-cellulaire des brucelles est donc néfaste puisqu'elle limite les possibilités de traitement antibiotique (114) ; elle joue certainement un rôle dans la pérennisation de la maladie, c'est-à-dire dans la constitution d'une brucellose chronique.

Il importe ici d'essayer de définir le terme de brucellose chronique. Pour BERTRAND ( 13), c'est un état de "mauvaise santé caractérisé par une hyperergie tissulaire à l'égard de Brucella" ; la maladie infectieuse proprement dite est guérie et le seul traitement logique consiste en une désensibilisation. Nous pensons avec ROUX (105 ) que cette définition et l'attitude qui en découle ne s'appliquent qu'à certaines formes chroniques comme la "patraquerie" brucellienne ou syndrome subjectif commun à prédominance asthénique. Par contre, une brucellose chronique caractérisée par la persistance d'un foyer infectieux (ostéo-articulaire ou neuro-méningé) peut être améliorée par l'antibiothérapie, éventuellement associée à la chirurgie d'exérèse du foyer. Quoiqu'il en soit, il faut toujours se rappeler qu'un traitement antibiotique ne vise pas à la stérilisation bactériologique, pratiquement jamais obtenue. Il permet seulement d'obtenir une infection paucibactérienne dont la stérilisation est assurée par les défenses de l'organisme ( 116).

Dans tous les cas, les antibiotiques à utiliser doivent être choisis sur deux critères essentiels :

- Ils doivent être actifs sur les brucelles qui se trouvent en situation extra-cellulaire, comme au début d'une brucellose

.../...

aigüe. L'étude de la sensibilité des germes in vitro donne une idée de cette efficacité.

- Mais ils doivent avoir aussi une bonne diffusion tissulaire et une bonne pénétration intra-cellulaire sous forme active.

Les antibiogrammes sur milieu liquide permettent d'apprécier au mieux la sensibilité des germes in vitro.

- Les tetracyclines restent actuellement les antibiotiques les plus actifs sur les trois grandes espèces de Brucella ( 13) (48 ). D'après des études in vitro, HALL et MANION (48 ) ont classé par ordre d'efficacité d'abord la tetracycline base, puis les dérivés hemisynthétiques (minocycline et doxycycline) et enfin l'oxy et la chlortetracycline.

- Le chloramphénicol et le thiamphenicol sont moins actifs que les tetracyclines.

- Les aminosides ont une activité très satisfaisante puisque pour HALL et MANION ( 48), 90 % des 27 souches testées sont inhibées par 2,5 mcg/ml de streptomycine. La Kanamycine donne des résultats comparables et la gentamycine est pour eux encore plus efficace.

- L'ampicilline a aussi un pouvoir inhibiteur intéressant. BERTRAND ( 13) a trouvé 88 % de souches sensibles à des concentrations minimales inhibitrices (CMI) égales ou inférieures à 3,2 mcg/ml.

- Le sulfamethoxazole-trimethoprime (SMZ-TMP) qui combine un sulfamide et un antibiotique possède aussi une activité inhibitrice satisfaisante ( 64).

Le deuxième critère du choix des antibiotiques repose sur leur capacité de diffusion intra-tissulaire et surtout intracellulaire.

Parmi les antibiotiques actifs sur les brucelles, les antibiotiques tetracycliques et le chloramphenicol sont ceux qui ont

.../...

le meilleur pouvoir de pénétration. Pour ROUX et coll. ( 109) la chlortetracycline se trouve dans les cellules à une concentration 40 fois supérieure à celle du milieu interstitiel. Il faut signaler cependant que cet antibiotique perd une partie de son efficacité dans le milieu intra-cellulaire peut-être du fait de la localisation intra-vacuolaire des brucelles.

En ce qui concerne le SMZ-TMP, on sait que les sulfamides ont une diffusion limitée au secteur extra-cellulaire mais l'antibiotique (le TMP) a une grande capacité de diffusion dans les tissus ( 64).

L'ampicilline et les aminosides ne pénétrent pas dans les cellules.

2.2- Les thérapeutiques classiques

Les antibiotiques du groupe des cyclines doivent toujours être utilisés car ils restent ceux qui répondent le mieux aux critères énoncés dans le chapitre précédent. Ils sont d'ailleurs recommandés par l'O.M.S. ( 29). Utilisés en monothérapie, ils permettent presque toujours d'obtenir l'apyrexie et une guérison apparente au cours d'une brucellose aigüe. Mais, la fréquence des rechutes est beaucoup plus grande qu'à la suite d'un traitement associé, 15 % contre 3,7 % après tetracycline + streptomycine ( 13). La brucellose doit donc être traitée par une association d'antibiotiques.

Malgré des CMI différentes vis-à-vis des brucelles, toutes les cyclines semblent avoir la même efficacité en clinique. Elles doivent être utilisées à doses pleines, en respectant la posologie progressive des premiers jours pour éviter les phénomènes de lyse. Par exemple, chez un adulte, on donnera à partir du troisième jour 3 grammes de tetracycline en 3 prises quotidiennes ou 200 à 300 mg de doxycycline ou de minocycline en 2 ou 3 prises. La durée du traitement doit être au minimum de 30 jours pour une brucellose aigüe

.../...

commune, mais devrait atteindre 2 ou 3 mois en cas de foyers bactériens viscéraux.

La streptomycine est l'antibiotique le plus souvent utilisé en association avec les cyclines, à la dose de 1 gramme par jour par voie intra-musculaire, pendant 30 jours. En effet, in vitro, la streptomycine potentialise l'action des antibiotiques tetracycliques sur les brucelles ( 13). Mais, ROUX et OBERTI (108 ) ont montré qu'elle a l'inconvénient de diminuer de 50 % le passage intracellulaire de la chlortetracycline. Ces caractéristiques limitent l'emploi de cette association à la phase septicémique de la maladie caractérisée par la richesse en lésions interstitielles ( 13). Rappelons que pour BERTRAND ( 13), l'utilisation de cette association donne 3,7 % de rechutes.

L'ampicilline a aussi été associée aux cyclines et il existe même une molécule originale commercialisée, la penimocycline, synthèse de ces deux antibiotiques. ROUX et OBERTI (108 ) ont montré que l'ampicilline augmente le passage intra-cellulaire de la chlortetracycline ; mais, quel que soit le mode d'association utilisé in vitro, l'action des cyclines sur les brucelles n'est pas potentialisée par l'ampicilline (ROUX, cité dans BERTRAND (13) ). Dans la brucellose expérimentale de la souris, PHILIPPON et coll. ( 89) ont noté que l'ampicilline seule est inactive et que l'association avec la tetracycline n'améliore pas les résultats obtenus avec les cyclines seules. Ainsi, chez la souris, il ne semble pas qu'une meilleure concentration intra-cellulaire des cyclines puisse améliorer les résultats thérapeutiques. C'est peut-être la preuve que les brucelles sont plus résistantes à l'intérieur des cellules. Cette résistance doit être favorisée par leur situation intra-vacuolaire ( 109). Chez l'homme, l'ampicilline a été utilisée seule ( 13) ( 40) (44) avec des résultats inconstants. Nous n'avons pas de renseignements suffisants sur les résultats obtenus avec la penimocycline et nous ne l'avons pas utilisée.

.../...

Le sulfamethoxazole-trimethoprime a été utilisé seul dans le traitement de la brucellose aigüe ( 50) ( 64) et de la brucellose chronique ( 61). La posologie chez l'adulte varie entre 4 et 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises. La durée du traitement doit être d'au moins 30 jours. Cette posologie élevée pendant une période aussi prolongée peut faire craindre des accidents hématologiques (blocage de maturation de la lignée granuleuse). Au total, peu de cas sont rapportés et l'on ne peut en tirer des conclusions définitives. Mais, sur les 12 brucelloses aigües, il y a eu 4 rechutes. Sur les 20 cas de brucellose chronique, traités pendant 2 mois et suivis pendant 2 ans, il y a eu deux cas de rechute 1 mois après la fin du traitement. Dans la brucellose expérimentale de la souris, le SMZ-TMP utilisé seul n'a qu'une activité légère ( 89).

### 2.3- L'apport de la rifampicine

Il apparait à la lecture du chapitre précédent que les associations d'antibiotiques utilisées jusqu'à présent n'offrent pas les meilleures chances de succès. En effet, la streptomycine inhibe en partie le passage intracellulaire des cyclines et l'ampicilline n'a pas une action synergique. D'ailleurs, on déplore toujours des rechutes même lorsque la maladie est traitée au tout début. Il est donc important de chercher d'autres antibiotiques complémentaires des cyclines ; nous voudrions envisager l'apport de la rifampicine. En effet, elle est régulièrement active sur les brucelles in vitro (31 ) ( 48), elle possède les mêmes propriétés de diffusion que les tetracyclines et elle a l'avantage d'être bactéricide. Pour CORBEL ( 31) la C.M.B. (concentration minimale bactéricide) est égale à 4 fois la C.M.I.

#### 2.3.1- Les travaux expérimentaux

PHILIPPON et coll.( 88) ( 90) ont étudié son action dans la brucellose expérimentale de la souris et du cobaye en la comparant à l'action de la tetracycline. L'activité des antibiotiques est appréciée après 14 ou 21 jours de traitement : les animaux sont

.../...

sacrifiés, le foie et la rate sont prélevés, pesés puis broyés et mis en culture pour une numération bactérienne. Les deux critères de comparaison sont le poids des 2 organes et le nombre des Brucella persistantes. Après 21 jours de traitement chez la souris, la stérilisation bactériologique est obtenue avec la rifampicine alors que 66 % des souris traitées par la tetracycline sont encore infectées. Si on pratique chez les souris en fin de traitement une injection de Corynebacterium parvum ou une corticothérapie, on constate la persistance d'une infection résiduelle de faible intensité chez 6,6 % des souris traitées par la Rifampicine contre 75 % chez celles traitées par la tetracycline. Des résultats comparables sont obtenus chez le cobaye.

Ces résultats leur permettent de conclure à une nette supériorité de la rifampicine sur la tetracycline dans la brucellose expérimentale de la souris et du cobaye.

2.3.2- Les résultats connus chez l'homme

Avant ces travaux expérimentaux, la rifampicine avait déjà été utilisée dans le traitement de la brucellose humaine, notamment en Italie et en Argentine.

En 1970, en Argentine, PANDOLFO et VILLEGAS ( 82) rapportent 21 cas de brucellose traités par la rifampicine seule. Ils proposent une dose initiale de 900 mg/jour pendant 20 jours environ et une dose d'entretien de 600 mg/jour pendant 30 jours. La guérison a été obtenue dans tous les cas et ils n'ont pas observé de rechutes dans les 8 mois de la surveillance post-thérapeutique. Ils estiment à la lumière de ces résultats que les cyclines deviennent des antibiotiques de deuxième ligne dans le traitement de la brucellose.

La même année, à Rome, plusieurs résultats ont été rapportés. ODOARDO et PIRO ( 80) ont eu 8 succès sur 9 cas traités par la rifampicine seule à raison de 900 mg/jour. LENZI et coll. ( 65) présentent 7 cas de brucellose traités par la rifampicine seule :

.../...

5 fois, ils ont utilisé une dose initiale de 1200 mg/jour pendant 20 jours et une dose d'entretien diminuée ; 2 fois, la posologie n'a été que de 600 mg/jour pendant toute la durée du traitement (au moins 30 jours). Ils n'ont eu que des succès. TROPEANO et coll. ( 121) ont traité 51 cas de brucellose par la rifampicine seule avec une posologie de 6 à 800 mg/jour pendant 18 jours en moyenne et ils ont obtenu 88 % de guérisons.

En 1973, en Argentine, LAGOMARSINO et CACACE ( 63) ont traité 17 brucelloses par la rifampicine : quatre fois d'emblée et 13 fois après l'échec d'un traitement classique. Ils ont utilisé une posologie initiale de 900 mg (600 mg le matin à jeun et 300 mg l'après-midi entre les deux repas) pendant 20 à 38 jours, puis une dose d'entretien de 600 mg le matin pendant 30 à 50 jours. Les malades ont été suivis après le traitement sur une période allant de 5 à 11 mois. Ils n'ont présenté aucune rechute.

En 1975, en Italie, AGOSTINELLI et coll. ( 2 ) ont traité 23 brucelloses par la rifampicine seule, 19 fois à raison de 900 mg/jour et 4 fois avec 600 mg/jour. La durée moyenne du traitement a été de 18 jours. Ils n'ont observé aucune rechute alors que tous les malades ont été suivis pendant les 12 mois suivant la fin du traitement.

Au total, pour la majorité de ces auteurs, la rifampicine utilisée seule donne des résultats meilleurs que les cyclines. Elle est le plus souvent employée chez l'adulte à raison de 900 mg/jour pendant 20 jours, avec éventuellement une dose d'entretien de 600 mg/jour pendant 30 à 50 jours.

2.3.3- Nos observations

Nous rapportons ici les résultats du traitement de 7 malades du Service des Maladies Infectieuses admis pour une brucellose aigüe * et des 4 malades dépistés lors de notre enquête séro-

.../...

* Trois de ces observations sont colligées dans :
DESTAING F., PORTIER H., DESROUSSEAUX A., BUGNON P.
Intérêt clinique de la Minocycline I.V. (A paraître).

logique (obs. 15, 16, 17 et 19), soit un total de 11 malades. Le schéma thérapeutique a été modifié au fil des mois, nous en donnerons les raisons au fur et à mesure.

- Monsieur NOR..., 18 ans, est admis dans le Service en juillet 1975. Il présente une brucellose aigüe avec hémocultures positives à Brucella abortus, un séro-diagnostic de Wright positif au 1/64 et une fixation du complément au 1/1024. Ce garçon s'occupe des bovins dans la ferme familiale où il y a eu pendant l'hiver précédent plusieurs avortements brucelliens.

Après avoir éliminé la possibilité d'une tuberculose concomitante, nous l'avons traité par la Rifampicine en monothérapie, à raison de 600 mg/jour pendant 40 jours. Le résultat semblait satisfaisant, mais il rechute au mois d'avril 1976 (fièvre, sueurs, splénomégalie). Les hémocultures sont alors négatives, le Wright est positif au 1/640, la fixation du complément au 1/4096 et l'IDR à la mélitine est positive à deux croix.

Cette rechute imposait un nouveau traitement. Nous avons utilisé un autre protocole mis au point chez Monsieur IDZ..., hospitalisé entre temps et dont l'observation a déjà été rapportée page 14. Nous voudrions la reprendre ici sous l'angle thérapeutique. Pour mieux faire comprendre l'évolution de nos idées, il parait nécessaire de suivre en effet l'ordre chronologique et de n'aborder le traitement de la rechute de M. NOR... qu'à la suite de l'observation de Monsieur IDZ...

- Monsieur IDZ..., 43 ans, avait présenté une brucellose aigüe avec hémocultures positives en Mars 1976. La souche isolée nous avait posé quelques problèmes d'identification, il s'agissait en définitive d'une souche de Br. abortus. L'étude des antibiogrammes réalisés était particulièrement intéressante. Par la méthode des disques, les cyclines avaient une CMI inférieure à 1 mcg/ml et la rifampicine une CMI à 0,25 mcg/ml. Le pouvoir bactéricide des anti-

.../...

biotiques seuls ou en association était le suivant :

Cyclines 1 % de survivants,

Rifampicine 0,1 % de survivants,

Cycline + Rifampicine moins de 0,01 % de survivants.

Il existait donc une synergie d'action entre les deux antibiotiques vis-à-vis des brucelles. Cette synergie a été ensuite retrouvée sur d'autres souches de brucelles. C'est pourquoi, depuis Mars 1976, nous utilisons systématiquement cette association dans le traitement de la brucellose.

Monsieur IDZ... avait donc été traité de la façon suivante :

. Minocycline IV 200 mg/jour pendant 3 jours et 300 mg/jour les 4 jours suivants, puis Minocycline per os 300 mg/j pendant 30 jours (total : 37 jours),

. Rifampicine 300 mg/j de J14 à J37 puis 600 mg/j (le matin vers 10 heures) de J38 à J100.

Ce traitement avait été très bien supporté sur le plan général. Mais bien que le malade ait pu reprendre son travail au mois de juin, on notait toujours une splénomégalie en Août. D'ailleurs, il présentait une reprise fébrile en Septembre traitée par son médecin (Doxycycline IV 200 mg/j pendant 30 jours) et une autre en Novembre 1976 qui imposait l'hospitalisation. A cette époque, les hémocultures étaient stériles, le sérodiagnostic de Wright était positif au 1/80, la fixation du complément au 1/256 et l'immunofluorescence au 1/400. Nous avons repris le même traitement qu'au début : Minocycline 40 jours, Rifampicine 3 mois. Surtout nous avions conseillé à ce marchand de bestiaux de changer d'orientation professionnelle. En effet, bien que nous ne puissions en avoir la preuve, ces reprises fébriles correspondaient vraisemblablement à des réinfestations au contact d'animaux infectés ou à des manifestations d'hypersensibilité sur lesquelles SPINK a insisté (115). D'ailleurs, à la suite de ce deuxième traitement, ce malade est devenu bucheron et il n'avait pas rechuté lorsque nous l'avons revu en consultation an Août 1977 (soit 6 mois après la fin de la 2ème cure thérapeutique).

.../...

Notre premier malade, Monsieur NOR... a donc été traité lors de sa rechute par l'association Minocycline - Rifampicine suivant le même protocole que M. IDZ... Actuellement, 13 mois après la fin de ce traitement, nous n'avons pas connaissance d'une nouvelle rechute.

- Monsieur MAS..., 42 ans, est admis dans le Service au mois de Juin 1976 pour une brucellose aigüe avec hémoculture positive à Br. abortus. C'est un éleveur qui a été en contact avec du bétail brucellien. Les CMI vis-à-vis de cette souche sont les suivantes : cyclines $<$ 1mcg/ml, rifampicine $<$ 0,12 mcg/ml. Le traitement a été conduit de la façon suivante : Minocycline IV 100, 200 puis 300 mg/j pendant 10 jours, relais per os 300 mg/j jusqu'à J40 ; Rifampicine 600 mg/jour de J25 à J115. La guérison a été obtenue et se maintient actuellement, 11 mois après la fin du traitement.

- Monsieur GER..., 43 ans, entre dans le Service en Août 1976 pour une brucellose aigüe avec hémocultures positives à Br. abortus. Il est plombier mais il effectue de nombreux travaux dans des étables. Les CMI de la souche isolée sont les suivantes : cyclines 1 mcg/ml, rifampicine $<$ 0,12 mcg/ml. Comme il présente par ailleurs une cirrhose éthylique (pas d'hépatite granulomateuse à l'étude microscopique du foie), il reçoit uniquement de la Minocycline 300 mg/jour IV pendant 10 jours puis per os pendant 30 jours. Il reprend son travail, mais il rechute en septembre. On a alors essayé d'associer la Rifampicine aux cyclines, à raison de 600 mg/j malgré une bilirubinémie à 20 mg ; mais on a du interrompre ce traitement au bout de 15 jours devant un début de décompensation de la cirrhose. Ce malade a fait ensuite une rechute en Mars 1977, traitée par son médecin par la Minocycline pendant 30 jours ; puis nouvelle rechute en Mai avec une spondylodiscite melitococcique traitée avec succès par l'association cyclines-streptomycine.

Cette observation a l'intérêt de montrer que la rifampicine doit être maniée avec précaution chez l'insuffisant hépatique. On sait cependant que la toxicité hépatique de l'association Isoniazide-

.../...

Rifampicine dans la tuberculose est due à l'INH, la rifampicine ne jouant qu'un rôle d'inducteur enzymatique.

- Monsieur MAG..., 41 ans, entre dans le Service en février 1977 pour une brucellose chronique à type de "patraquerie". C'est un éleveur qui a eu des vaches brucelliennes entre 1972 et 1975. L'épisode aigü remonte vraisemblablement au printemps 1976. Les sérologies sont négatives mais l'IDR est positive (++). L'observation de cet homme a déjà été citée page 53. Nous avons éliminé la possibilité d'une tuberculose concomitante et nous l'avons traité par Minocycline 300 mg/jour, IV pendant 9 jours, puis per os pendant 30 jours ; Rifampicine 600 mg le matin vers 10 heures (à distance des repas) et 300 mg l'après-midi vers 15 heures, pendant 35 jours.

Il est difficile d'apprécier l'efficacité réelle de ce traitement chez un homme qui ne présentait au départ que des signes subjectifs. Mais lorsque nous l'avons revu en consultation, 4 mois plus tard, il n'accusait plus aucun symptome.

- Monsieur CLE..., 66 ans, est le père du malade dont l'observation est rapportée page 40. En janvier 1977, pendant l'hospitalisation de son fils, il se sent fatigué et se fait faire une sérologie brucellienne : le sérodiagnostic de Wright est positif au 1/40, la fixation du complément au 1/512 et l'immunofluorescence au 1/100. Il entre dans le Service en Avril 1977, quand il peut laisser les travaux de la ferme à son fils. Il a une splénomégalie, des hémocultures négatives, une IDR à la mélitine positive (+++).
Traitement : Minocycline 300 mg/j, IV 10 jours puis per os 30 jours,
Rifampicine 900 mg/j 10 jours puis 600 mg/j 20 jours.
Quand nous le revoyons en consultation en juin 1977, il est en très bonne santé, sans splénomégalie, avec un sérodiagnostic de Wright négatif et une fixation du complément positive au 1/32.

.../...

- Monsieur DOM..., 28 ans, est admis dans le Service en juin 1977 pour une brucellose aigüe avec hémocultures positives à Br. abortus. La contamination a sûrement eu lieu 15 jours plus tôt dans une étable infectée (les 70 vaches brucelliennes venaient d'être abattues). Il a reçu 300 mg/j de Minocycline pendant 40 jours (10 jours IV puis 30 per os) et 600 mg/j de Rifampicine seulement, du fait d'une importante hepatomégalie, pendant 40 jours. Cet homme va bien mais il devra être suivi un an avant de pouvoir être considéré comme définitivement guéri.

Voici maintenant les résultats des traitements des 4 malades dépistés lors de notre enquête sérologique.

- Melle POS... (obs 17) n'a été traitée que par la seule Minocycline, 200 mg pendant 40 jours. Nous ne l'avons plus revue.

- Madame LEP... (obs. 19) a une IDR à la mélitine positive (+) en Mai 1976. Elle reçoit en ambulatoire 200 mg/j de Minocycline pendant 40 jours et 600 mg/j de Rifampicine pendant 3 mois. Quatre mois après la fin du traitement, en janvier 1977, elle présente un épisode fébrile mais la sérologie brucellienne est négative.

- Monsieur FEU... (obs 16) est hospitalisé en Avril 1976 et il a une IDR à la mélitine positive (++). Il est traité par Minocycline seule 200 mg/jour, per os, pendant 40 jours. Il fait une rechute fébrile en vacances en Août puis en Décembre 1976 avec un sérodiagnostic de Wright positif au 1/20, une FC au 1/32 et une IF au 1/200. Il reçoit alors 200 mg/j de Minocycline pendant 30 jours et 600 mg/j de Rifampicine pendant 3 mois. A la consultation, en Mai 1977, il avait un état général florissant. Nous ne l'avons pas revu depuis.

- Monsieur GAR... (obs 15) a une IDR à la mélitine positive (+++) en Avril 1976. Il prend en ambulatoire 600 mg/j de Rifampicine pendant 3 mois et 300 mg/j de Minocycline pendant 40 jours. En novembre 1976, les douleurs osseuses ont disparu mais l'eczéma persiste. Nous ne l'avons pas revu depuis.

.../...

2.3.4- Les commentaires

La brucellose doit être traitée par une association d'antibiotiques. Les associations classiques ne permettent pas d'obtenir une guérison définitive dans tous les cas parce qu'elles ne sont pas adaptées à la pathogénie.

La rifampicine utilisée en monothérapie donne de meilleurs résultats que les cyclines. Elle ne doit être utilisée comme la streptomycine, qu'après avoir éliminé la possibilité d'une tuberculose associée. Elle a plusieurs caractéristiques intéressantes :

- elle a les mêmes propriétés pharmacologiques que les cyclines,
- elle a une action bactéricide,
- et elle agit en synergie avec les cyclines.

Ce sont les raisons qui nous ont amené à utiliser en clinique humaine l'association Minocycline - Rifampicine. Nous avons exposé en détail l'évolution de nos idées sur le protocole à utiliser. En définitive, nous utilisons et proposons chez l'adulte le schéma thérapeutique suivant :

- Repos au lit pendant 10 à 15 jours,
- Minocycline (ou autre cycline) 300 mg/j en IV pendant 10 jours, puis per os pendant 30 jours environ, en 3 prises quotidiennes,
- Rifampicine 900 mg/j pendant 40 jours, à raison de 600 mg le matin et 300 l'après midi, en respectant les règles du jeûne deux heures avant et deux heures après chaque prise comme dans le traitement de la tuberculose.

Nous pensons que l'administration des cyclines par voie intra-veineuse pendant les 10 premiers jours du traitement est très importante. En effet, non seulement, elle permet d'obtenir des concentrations sanguines et tissulaires plus importantes mais aussi, elle permet d'imposer un repos au lit d'au moins 10 jours. Or, le repos

.../...

doit être considéré comme un élément important du traitement d'une brucellose aigüe. Il est souvent négligé par les malades traités à domicile, en milieu rural.

En matière de brucellose, les critères d'efficacité d'un traitement sont limités. La rapidité de la défervescence thermique ne peut être considérée comme un critère puisqu'elle peut ne correspondre qu'à la fin naturelle d'une "ondulation". La disparition des signes cliniques ne peut être appréciée souvent que de façon subjective. L'évolution du titre des anticorps sous traitement est trop variable suivant les cas pour qu'elle puisse servir de test. En définitive, le seul critère de guérison reste l'absence de rechute clinique et/ou biologique dans l'année qui suit la fin du traitement.

Nous n'avons traité que 10 malades par l'association Minocycline - Rifampicine et nous nous garderons bien de tirer des conclusions définitives sur une aussi courte série. Ces 10 malades se répartissent de la façon suivante :

- 5 brucellose aigües :
  - . 2 guérisons stables, dont l'une après l'échec d'un traitement par les cyclines seules ;
  - . 1 guérison stable avec deux cures thérapeutiques et surtout un changement de profession pour éviter une réinfestation ou des manifestations d'hypersensibilité à l'antigène brucellien ;
  - . 1 guérison avec un recul encore insuffisant ;
  - . Le cinquième malade, cirrhotique, n'a pu bénéficier d'une cure prolongée par la rifampicine.
- 1 brucellose subaigüe, guérie sans rechute,
- 4 brucelloses chroniques avec 4 succès, dont l'un après échec d'un traitement par les cyclines seules.

Au total, ces premiers résultats très satisfaisants nous font penser que ce protocole constitue le meilleur traitement actuel de la brucellose. Nous attendrons d'avoir un nombre de cas plus important avant de l'affirmer.

# C O N C L U S I O N S

En Côte d'Or, la brucellose est une maladie fréquente et l'infection humaine est toujours due à Brucella abortus, transmise par les bovins. Sur 740 donneurs de sang, nous avons obtenu 3,1 % de sérologies positives par la seule réaction de fixation du complément. Sur 103 intra-dermo-réactions à la mélitine, nous avons observé 44 réactions positives. Ainsi, sur 100 personnes en milieu rural, 40 ont été ou sont brucelliennes. Voilà qui fait de la brucellose la maladie infectieuse agricole numéro un et qui laisse penser qu'il y a en France deux millions de brucelliens.

Il faut donc savoir penser à la Fièvre de Malte en milieu rural devant tout syndrôme clinique qui ne fait pas sa preuve et chercher à l'affirmer par une série de tests. A l'hémoculture même en apyrexie, au séro-diagnostic de Wright, il faut ajouter la fixation du complément, la réaction d'immuno-fluorescence et peut-être dans les années à venir l'hémagglutination passive. Il ne faut pas manquer de terminer par une intra-dermo-réaction à la mélitine. On interprétera toujours ces résultats à la lumière des données de l'épidémiologie et de la clinique pour mieux éviter les pièges du diagnostic.

Dans une enquête épidémiologique, les faibles titres sérologiques doivent toujours être pris en considération et interprêtés comme des "cicatrices" sérologiques d'une infection plus ou moins ancienne, en fonction du contexte clinique et professionnel. Car la brucellose est avant tout une maladie des éleveurs, des vétérinaires et d'une façon générale des personnes en contact avec le bétail.

L'antibiothérapie de la maladie doit s'appuyer sur des conceptions physio-pathogéniques précises. Pour attaquer les brucelles

.../...

dans leurs gîtes, il faut associer deux antibiotiques. Les cyclines ne sont plus les antibiotiques de base, elles sont supplantées par la Rifampicine. Nos résultats thérapeutiques nous font penser que l'association cycline-rifampicine constitue le meilleur traitement actuel de la brucellose. Mais notre expérience est encore trop limitée pour que l'on puisse l'affirmer.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 2 septembre 1977

Le Doyen,

# B I B L I O G R A P H I E

Parmi les publications que nous avons lues, nous avons retenu :

(1) ABDUSSALAM M., FEIN D.A.

Brucellosis as a world problem.
In : International Symposium on Brucellosis (II), Rabat, 1975.
Develop. biol. Standard., 31, 9-23. Ed. S. KARGER, Basel, 1976.

(2) AGOSTINELLI P., CIATTAGLIA G., OGGIONI C.

La rifampicina nella terapia della brucellosi.
Gior. Mal. Inf. Par., 1975, 27, 22-24.

(3) AHVONEN P., SIEVERS K.

Yersinia enterocolitica infection associated with brucella agglutinins. Clinical features of 24 patients.
Acta med. Scand., 1969, 185, 121-125.

(4) ALABEATRIX C., ALABEATRIX P.

Etude épidémiologique de la brucellose dans le département de la Drôme.
Thèse Med., Grenoble, 1976, 96 pages.

(5) ALTON G.G., JONES L.M.

La brucellose : techniques de laboratoire.
Série de monographies n° 55, O.M.S. Genève, 1968.

(6) ASLANIAN R.G., CHELIADINOVA E.B.

The present nosoareal of brucellosis. I. The distribution of brucellosis in the countries of Europe.
Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1970, 47, 3, 37-42.

.../...

(7) ASLANIAN R.G., CHELIADINOVA E.B.

The present nosoareal of brucellosis. II. The distribution of brucellosis in the countries of Africa, Asia and Oceania. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1970, 47, 5, 72-77.

(8) ASLANIAN R.G., CHELIADINOVA E.B.

The present nosoareal of brucellosis. III. The distribution of brucellosis in the countries of America. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1970, 47, 6, 40-43.

(9) BAURIAUD R., LEFEVRE J.C., DABERNAT H., LARENG M.B.

Diagnostic sérologique de la fièvre de Malte. Etude comparative des tests classiques et d'un test rapide (Rose Bengale). Med. Mal. Inf., 1977, 7, 323-327.

(10) BAYON N.

Données nouvelles sur la brucellose. Compte-rendu sommaire du 24e Symposium de Standardisation Biologique. Gaz. Méd. France, 1969, 76, 801-807.

(11) BEKELEMISEV N.D.

Tropical problems of chronic brucellosis in endemic foci. WHO/Bruc./68. 309.

(12) BERTRAND A.

Brucellose. Encycl. Med. Chir., Paris, Maladies infectieuses, 11-1970 8038 A10.

(13) BERTRAND A.

Aspects actuels du traitement antibiotique de la brucellose. Communication aux Journées Med. Balkaniques (4e session), Ankara, 1973.

(14) BOURDON J.L., PILET Ch.

Brucellose animale et santé humaine. Gaz. Méd. France, 1966, 73, 3581-3603.

.../...

(15) BOYER J., CORRE-HURST L., SAPIN-JALOUSTRE H., TISSIER M.

Epidémiologie de la brucellose en milieu urbain.
Presse Med., 1957, 65, 1247-1249.

(16) BRADSTREET C.M.P., TANNAHILL A.J., POLLOCK T.M., MOGFORD H.E.

Intradermal test and serological tests in suspected brucella infection in man.
Lancet, 1970, 2, 653-655.

(17) BRAUDE A.I.

Studies in the pathology and pathogenesis of experimental brucellosis. II. The formation of the hepatic granuloma and its evolution.
J. Infect. Diseases, 1951, 89, 87-94.

(18) BRICENO IRAGORRY L.

Historia de la brucelosis humana en Venezuela y pequeña nota sobre una encuesta serológica en la región caraqueña (1961-1971) sobre brucelosis.
Gac. med. Caracas, 1973, 81, 399-404.

(19) BUDDLE M.B.

Studies on Brucella ovis. A cause of genital disease of sheep in New-Zealand and Australia.
J. Hyg., 1956, 54, 351-364.

(20) BUSCH L.A., PARKER R.L.

Brucellosis in the United States.
J. Infect. Diseases, 1972, 125, 289-294.

(21) CARMICHAEL L.E.

Abortions in 200 beagles.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1966, 149, 1126.

(22) CARRARA J.B.

Enquête sur l'incidence de la brucellose des éleveurs de chèvres dans une zone de la région centre.
Thèse Med., Tours, 1971, n°2.

.../...

(23) CASTETS M., CHAMBRON J., NOUHOUAYI A., VEZARD Y., MALLET M.

Enquête sérologique sur la brucellose humaine et animale dans la région de Diourbel (Sénégal).
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Franc., 1972, 17, 577-579.

(24) CHADLI A., BEN OSMAN F.

Enquête sur la brucellose humaine et animale en Tunisie.
In : International Symposium on Brucellosis, Tunis, 1968.
Symp. Series Immunobiol. Standard., 12, 221-228. Ed. S. KARGER, Basel/New-York, 1970.

(25) CHANTAL J., de LAUTURE H., THOMAS J.F., WONE I.

L'infection brucellique aux abattoirs de Dakar. Sondage sérologique sur le personnel.
Méd. Afr. Noire, 1976, 23, 369-373.

(26) CHASTEL Cl., ROUX J., ETIENNE J., BERENI J.

Premier cas de brucellose humaine du à Brucella suis observé en France.
Sem. Hop. Paris, 1970, 46, 254-256.

(27) COGHLAN J.D., LONGMORE H.J.A.

The significance of brucella antibodies in patients in a rural area.
Practitioner, 1973, 211, 645-652.

(28) COGHLAN J.D., WEIR D.M.

Antibodies in human brucellosis.
Brit. Med. J., 1967, 2, 269-271.

(29) Comité mixte FAO/OMS d'experts de la Brucellose. Cinquième rapport.

Org. mond. Santé. Sér. Rapp. techn., 1971, n° 464.

(30) CORBEL M.J.

The serological relationship between Brucella spp., Yersinia enterocolitica serotype IX and Salmonella serotypes of Kauffmann-White group N.
J. Hyg. Camb., 1975, 75, 151-171.

.../...

(31) CORBEL M.J.

Determination of the in vitro sensitivity of Brucella strains to rifampicin.
Brit. Vet. J., 1976, 132, 266-275.

(32) DARLOW H.M., PEARSON A.D.

Skin-test in diagnosis of brucellosis.
Lancet, 1971, 1, 237-238.

(33) DESPEIGNES J., BATTESTI M.R.

Une méthode sur lame de sérodiagnostic rapide de la fièvre de Malte.
Path. Biol., 1969, 17, 787-789.

(34) DIAZ R.

Estudio de las relaciones antigenicas entre Yersinia enterocolitica serotipo 9 y otras especies bacterianas gram-negativos.
Microbiol. esp., 1974, 27, 1-14.

(35) DIAZ R., DORRONSORO I.

Contribución al diagnostico serológico de brucelosis y Yersiniosis. I. Utilidad de la reacción de precipitación en gel.
Rev. Clin. Esp., 1971, 121, 367-372.

(36) DUBRAY G.

Etude ultrastructurale des bactéries de colonies lisses (S) et rugueuses (R) du genre Brucella.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 123, 171-193.

(37) DUBRAY G.

Localisation cellulaire des polyosides des bactéries des genres Brucella et Escherichia en phase lisse (S) ou rugueuse (R).
Ann. Inst. Pasteur, 1976, 127 B, 133-149.

(38) DUBRAY G., PLOMMET M.

Structure et constituants des Brucella. Caractérisation des fractions et propriétés biologiques.
In : International symposium on Brucellosis (II), Rabat 1975.
Develop. biol. Standard., 31, 68-91. Ed. S. KARGER, Basel, 1976.

.../...

(39) EKMEN H.

Les Brucelloses en Turquie.
Rev. Med. Moy. Or., 1963, 20, 372-375.

(40) FARID Z., BASSILY S., OMAR M.S.

Ampicillin "Penbritin" in the treatment of acute Brucella melitensis septicaemia and Salmonella typhi urinary carriers.
J. Trop. Med. Hyg., 1967, 70, 95-98.

(41) FASSI-FEHRI M.

Evolution et facteurs de diffusion de la brucellose au Maroc.
Maroc Med., 1975, 55, 28-32.

(42) FOURRIER A., MARTIN G., MOUTON Y.J., SIMON V.

La Brucellose dans le Nord de la France.
Lyon Med., 1971, 225, 3-10.

(43) FRIBOURG-BLANC A.

Diagnostic sérologique de la brucellose par la technique d'immuno-fluorescence.
Presse Med., 1970, 78, 271-272.

(44) GALBRAITH N.S., ROSS M.S., de MOWBRAY R.R., PAYNE D.J.H.

Outbreak of Brucella melitensis type 2 infection in London.
Brit. Med. J., 1969, 1, 612-614.

(45) GALTIER M., PUEL J., JUAN R., SUC Ch., MOATTI N., LARENG M.B.

Diagnostic sérologique de la brucellose humaine.
Rev. Cent. Hosp. Univ., 1970, 12, 43-46.

(46) GEPAL M.F., LASSERRE J., SAURAT P., LAUTIE R., CHANTAL J.

Enquête sérologique sur l'infection brucellique des étudiants vétérinaires toulousains.
Rev. Med. Vet., 1968, 119, 1005-1022.

.../...

(47) GERAL M.F., SAURAT P., LAUTIE R., GANIERE J.P., MEIGNIER B.

Le test au rose Bengale dans le dépistage sérologique de la brucellose humaine. Etude comparative avec trois autres techniques classiques.
Rev. Méd. Vét., 1975, 126, 1099-1119.

(48) HALL W.H., MANION R.E.

In vitro susceptibility of Brucella to various antibiotics.
Appl. Microbiol., 1970, 20, 600-604.

(49) HANSMAN D., MURPHY A.M., WANNAN J.S., WOOLARD T.J., BOGER J.R.F.

Q Fever, Brucellosis and Leptospirosis among abattoir workers in New South Wales.
Med. J. Aust., 1966, 53, 20-23.

(50) HASSAN A., ERIAN M.M., FARID Z., HATHOUT S.D., SORENSEN K.

Trimethorpim-sulphamethoxazole in acute Brucellosis.
Brit. Méd. J., 1971, 3, 159-160.

(51) HENDERSON R.J.

Brucellosis in the dairy-farming community and allied workers of Worcestershire.
Lancet, 1967, 2, 353-357.

(52) HENRY B.S.

Dissociation in the genus Brucella.
J. Infect. Diseases, 1933, 52, 374-402.

(53) HEREMANS J.F., VAERMAN J.P., VAERMAN C.

Studies on the immune globulins of human serum. II. A study of the distribution of anti-Brucella and anti-diphteria antibody activities among SS-, IM- and IA- globulin fractions.
J. Immunol., 1963, 91, 11-17.

(54) HUDDLESON I.F.

Differenciation of the species of genus Brucella.
Am. J. Pub. Health, 1931, 21, 491-498.

.../...

(55) HUDDLESON I.F., STAHL W.H.

Catalase activity of the species of Brucella as a criterion of virulence.
In : Studies in Brucellosis II, Michigan Agr. Exper. Sta., Tech. Bull. N° 182, 1943, 57-63.

(56) HURVELL B., LINDBERG A.A.

Serological cross-reactions between different brucella species and Yersinia enterocolitica. Immunochemical studies on phenol-water extracted lipopolysaccharides from Brucella abortus and Yersinia enterocolitica type IX.
Acta path. microbiol. scand., 1973, 81 B, 113-119.

(57) JANBON M., CADERAS DE KERLEAU J.

Brucellose humaine et avortement.
Presse Med., 1939, 47, 453-454.

(58) JEANJEAN M.F., MANDIN J., ROUX J.

La réaction d'immunofluorescence dans le sérodiagnostic des brucelloses humaines.
Méd. Mal. Inf., 1973, 3, 53-62.

(59) KEPPIE J., WILLIAMS A.E., WITT K., SMITH H.

The role of erythritol in the tissue localization of the brucellae.
Brit. J. Exptl. Pathol., 1965, 46, 104-108.

(60) KERR W.R., McCAUGHEY W.J., COGHLAN J.D., PAYNE D.J.H., QUAIFE R.A., ROBERTSON L., FARRELL I.D.

Techniques and interpretation in the serological diagnosis of brucellosis in man.
J. Med. Microbiol., 1968, 1, 181-193.

(61) KONTOYANNIS P.A., PAPAPOULOS S.E., MORTOGLOU A.A.

Co-trimoxazole in chronic brucellosis : a two-year follow up study.
Brit. Med. J., 1975, 2, 480-481.

(62) LAGARDE M.O.

Contribution à l'étude des brucelloses. Aspects épidémiologiques et médico-légaux.
Thèse Med., Dijon, 1972, n° 37, 65 pages.

.../...

(63) LAGOMARSINO J.J., CACACE J.E.

Evaluación clínica del tratamiento de la brucelosis con rifampicina.
Dia. Med., 1973, 45, 446-451.

(64) LAL S., MODAWAL K.K., FOWLE A.S.E., PEACH B., POPHAM R.D.

Acute brucellosis treated with trimethoprim and sulphametoxazole.
Brit. Med. J., 1970, 3, 256-257.

(65) LENZI G., BONAZZI L., TRENTI G., VANNINI V., CATALINI M.G.

Osservazioni su resultati terapeutici con rifampicina in alcune infettivopatie e in particolare nella brucellosi.
In : Simposio nazionale sulla rifampicina, Rome, 1970, 1, 166 - B - 172 - B. Ed. Rassegna Medica.

(66) MacCULLOUGH N.B.

Microbial and host factors in the pathogenesis of brucellosis.
In : Infectious agents and host reactions, 324-345. Ed. STUART MUDD M.D., 1970, W.B. SAUNDERS COMPANY (Philadelphia-London-Toronto).

(67) MACDONALD A., ELMSLIE W.H.

Serological investigations in suspected brucellosis.
Lancet, 1967, 1, 380-382.

(68) MARTIN-BOUYER G., GAIGNOUX Y.

Brucellose : évolution de la morbidité en France.
Bull. IDG, n° 10, 75-95.

(69) MELNOTTE P.

Brucellose.
Encycl. Méd. chir., Paris, Maladies Infectieuses, 9-1960, 8038 A 10.

(70) MELNOTTE P., SENAULT R., FOLIGUET J.M., MASSON R.

Endémie brucellique dans un secteur rural mosellan.
Concours Méd., 1961, 83, 2746-2752.

.../...

(71) MEYER M.E.

Metabolic characterization of the genus Brucella. IV. Correlation of oxidative metabolic patterns and susceptibility to brucella bacteriophage, type abortus, strain 3.
J. Bact., 1961, 82, 950-953.

(72) MEYER M.E., CAMERON H.S.

Comparative metabolism of species and types of organisms with the genus Brucella.
J. Bact., 1959, 78, 130-136.

(73) MEYER M.E., CAMERON H.S.

Metabolic characterization of the genus Brucella. I. Statistical evaluation of the oxydative rates by which type 1 of each species can be identified.
J. Bact., 1961, 82, 387-395.

(74) MEYER M.E., CAMERON H.S.

Metabolic characterization of the genus Brucella. II. oxydative metabolic patterns of the described biotypes.
J. Bact.,1961, 82, 396-400.

(75) MEYER M.E., MORGAN W.J.B.

Metabolic characterization of Brucella strains that show conflicting identity by biochemical and serological methods.
Bull. Org. Mond. Santé, 1962, 26, 823-827.

(76) MIRDAMADI H.

La brucellose latente en Iran.
Rev. Méd. Moy. Or., 1963, 20, 368-370.

(77) MOLINELLI E.A., FERNANDEZ, THURRAT E.M., THURRALDE D.

Epidemiología de la brucelosis humana en la República Argentina.
Rev. Asoc. Med. Arg., 1948, 62, 111-119.

(78) MOREIRA-JACOB M.

Studies on methods and techniques for the classification of the bacterial genus "Brucella".
In : International Symposium on Brucellosis, Tunis, 1968.
Symp. Series immunobiol. Standard., 12, 167-180. Ed. S. KARGER, Basel/New-York 1970.

.../...

(79) NOURRAIN G.

Une enquête sur les brucelloses latentes chez l'homme.
Thèse TOURS, 1969, n° 46, 56 p.

(80) ODOARDI G.B., PIRO E.

La Rifampicina nella brucellosi : rilievi clinico-terapeutici.
In : Simposio nazionale sulla rifampicina, Rome 1970, 1,
187- B -189- B. Ed. Rassegna Medica.

(81) PACHECO G., THIAGO DE MELLO M.

Brucelose.
Monogr. Inst. Oswaldo Cruz, 1956, 7. Servicio grafico do
Instituto Brasileiro de geografia e estatistica. Rio de Janeiro.

(82) PANDOLFO G.P., VILLEGAS C.

Tratamiento de la brucelosis con rifampicina. Estudio de
21 enfermos.
Día Méd., 1970, 42, 215-220.

(83) PARIS-HAMELIN A., IBARBOURE S.

Détection des réactions faussement négatives dans le séro-
diagnostic de Wright.
Feuillets Biol., 1967, 8, 27-29.

(84) PARRATT D., NIELSEN K.H., WHITE R.G., PAYNE D.J.H.

Radioimmunoassay of IgM, IgG, and IgA brucella antibodies.
Lancet, 1977, 1, 1075-1078.

(85) PEARCE J.H., WILLIAMS A.E., HARRIS-SMITH P.W., FITZGEORGE R.B.,
SMITH H.

The chemical basis of the virulence of Brucella abortus. II.
Erythritol, a constituent of bovine fetal fluids which stimulates
the growth of Br. abortus in bovine phagocytes.
Brit. J. Exptl. Pathol., 1962, 43, 31-37.

(86) PHILIPPON A.

Identification de Brucella abortus : métabolisme oxydatif et
lysotypie.
Ann. Inst. Pasteur, 1968, 115, 367-378.

.../...

(87) PHILIPPON A.

Métabolisme oxydatif et lysotypie des Brucella.
In : International Symposium on Brucellosis, Tunis, 1968.
Symp. Series immunobiol. Standard., 12, 181-190. Ed. S. KARGER
Basel/New-York 1970.

(88) PHILIPPON A., KAZMIERCZAK A.

Rifampicine et Tetracycline dans le traitement de la brucellose expérimentale de la souris.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 123, 459-462.

(89) PHILIPPON A., KAZMIERCZAK A., NEVOT P.

Traitement de la brucellose de la souris par les antibiotiques (Tétracycline, Ampicilline, Triméthoprime-Sulfaméthoxazole) en association avec "Corynebacterium parvum".
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 123, 349-362.

(90) PHILIPPON A., KAZMIERCZAK A., PLOMMET M., MARLY J., NEVOT P.

Traitement de la brucellose expérimentale de la souris et du cobaye par la rifampicine.
In : International Symposium ou Brucellosis (II), Rabat 1975 :
Develop. biol. Standard., 31, 279-286. Ed. S. KARGER, Basel 1976.

(91) PICHERAL H.

La brucellose en France. Essai de géographie médicale.
Ann. géographie, 1969, 78, 189-205.

(92) PILET Ch., GORET P.

L'infection brucellique chez les vétérinaires français.
Etude épidémiologique et statistique.
Concours Méd., 1962, 84, 5855-5860.

(93) PILLOT J., KOUYOUMDJIAN S., GRANGEOT L.

Sérodiagnostic de la brucellose humaine.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 105-108.

(94) PIROSKY I., MOLINELLI E.A., BARRERA ORO J.G.

Le test de déviation du complément en brucellose humaine.
Bull. WHO/FAO, 1957, 159.

.../...

(95) PRATA A., FIGUEIREDO J.F.M., SODRE A.

Incidencia de Brucelose humana na Bahia.
Hospital, 1966, 69, 263.

(96) RALSTON D.J., ELBERG S.S.

The cell wall as the antigenic site for antibodies stimuling ingestion (MSF) and inhibition (BIF) of brucella in macrophages from normal and immune animals.
Brit. J. Exptl. Path., 1971, 52, 130-137.

(97) RASOOLY G., OLITZKI A.L., SULITZEANU D.

Immunization against brucella with killed vaccines. Immunizing activity in mice of brucella cell walls and of fractions derived from them.
Israel J. Med. Sci., 1966, 2, 569-584.

(98) REDDIN J.L., ANDERSON R.K., JENNESS R., SPINK W.W.

Significance of 7S and macroglobulin brucella agglutinins in human brucellosis.
New Engl. J. Med., 1965, 272, 1263-1268.

(99) RENOUX G., PLOMMET M., PHILIPPON A.

Microréactions d'agglutination et de fixation du complément pour le diagnostic des brucelloses.
Ann. Rech. vétér., 1971, 2, 263-269.

(100) RENOUX G., RENOUX M.

Incidence de la brucellose humaine dans les exploitations d'élevage mixte. Intérêt de la réaction d'hémagglutination passive.
Bull. WHO, 1973, 48, 661-666.

(101) RENOUX G., RENOUX M., NOURRAIN G.

Brucellose à Brucella abortus chez l'homme en France. Une enquête en Indre-et-Loire.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 2015-2023.

.../...

(102) RENOUX G., RENOUX M., PALAT A., MARTIN A., ETIENNE J., RIGOLLEAU J.

Diagnostic des brucelloses humaines actives ou latentes par transformation lymphoblastique, inhibition de la migration des leucocytes et hémagglutination passive. Interférence possible de la brucellose avec certaines psychopathies.
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 1345-1350.

(103) ROUX J.

Epidémiologie actuelle des brucelloses en France.
Rev. Hyg. Méd. Soc., 1961, 9, 507-533.

(104) ROUX J.

Le diagnostic biologique des brucelloses chez l'homme.
Méd. Mal. Inf., 1974, 4, 259-266.

(105) ROUX J.

Prophylaxie et traitement de la brucellose humaine.
Maroc Méd., 1975, 55, 18-21.

(106) ROUX J., ASSELINEAU J., SERRE A., LACAVE C.

Propriétés immunologiques d'un extrait phénol-insoluble de Brucella melitensis (fraction P.I.).
Ann. Inst. Pasteur, 1967, 113, 411-423.

(107) ROUX J., BAYLET R.

Quelques données sur l'épidémiologie des brucelloses au Sénégal.
Méd. Afr. Noire, 1971, 18, 813-815.

(108) ROUX J., OBERTI J.

Effets des associations d'antibiotiques sur la pénétration intracellulaire de chlortetracycline.
Path. Biol., 1971, 19, 599-605.

(109) ROUX J., RAMUZ M., SERRE J.C.

Action de la chlortetracycline sur les Brucella intracellulaires.
Ann. Inst. Pasteur, 1969, 116, 49-62.

.../...

(110) RYKNER G.

Diagnostic sérologique des brucelloses en microméthode.
Méd. Mal. Inf., 1974, 4, 639-641.

(111) SERRE A., ARIE M.

Etude de quelques particularités des anticorps bloquants dans la brucellose humaine.
Path. Biol., 1972, 20, 551-557.

(112) SERRE A., DANA M., ROUX J.

Nature des anticorps bloquants dans la brucellose humaine.
Path. Biol., 1970, 18, 367-374.

(113) SMITH T.

A characteristic localization of Bacillus abortus in the bovine fetal membranes.
J. Exptl. Med., 1919, 29, 451-456.

(114) SPINK W.W.

Some biologic and clinical problems related to intracellular parasitism in brucellosis.
New Engl. J. Méd., 1952, 247, 603-610.

(115) SPINK W.W.

The pathogenesis of brucellosis.
In : The nature of brucellosis, 112-144. Ed. by The University of Minnesota Press, Minneapolis, 1956.

(116) SPINK W.W., BRADLEY G.M.

Persistent parasitism in experimental brucellosis : attempts to eliminate brucellae with long-term tetracyclin therapy.
J. Lab. Clin. Med., 1960, 55, 535-547.

(117) SPINK W.W., HOFFBAUER F.W., WALKER W.W., GREEN R.A.

Histopathology of the liver in human brucellosis.
J. Lab. Clin. Med., 1949, 34, 40-58.

.../...

(118) STOENNER H.G., LACKMAN D.B.

A new species of Brucella isolated from the desert wood rat, Neotoma lepida Thomas.
Am. J. Vet. Res., 1957, 18, 947-951.

(119) THIMM B., WUNDT W.

The epidemiological situation of brucellosis in Africa.
In : International Symposium on Brucellosis (II), Rabat, 1975. Develop. biol. Standard., 31, 201-217. Ed. S. KARGER, Basel, 1976.

(120) TOMA B., ANDRE G., PILET C.

Diagnostic sérologique de l'infection brucellique de l'homme par l'épreuve à l'antigène tamponné (card test).
Méd. Mal. Inf., 1972, 2, 25-32.

(121) TROPEANO L., NUNNARI A., RUSSO R.

La rifampicina nella terapia della brucellosi e della febbre tifoide.
In : Simposio nazionale sulla rifampicina, Rome 1970, 1, 50- B- 57- B. Ed. Rassegna Medica.

(122) VERSILOVA P.A.

The use of the fluorescent antibody method in the study of brucellosis.
Bull. WHO/FAO, 1968, 1.

(123) VERSILOVA P.A.

The diagnosis of human brucellosis. The bacteriological tests.
Bull. WHO/FAO, 1968, 3.

(124) VERSILOVA P.A.

Notes on the use of the indirect (passive) haemagglutination test (PHAT) and methods of using fluorescent antibodies for the diagnosis of brucellosis.
Bull. WHO/FAO, 1968, 14.

(125) WILLIAMS E.

Brucellosis.
Brit. Med. J., 1973, 1, 791-793.

.../...

(126) WILLIAMS A.E., KEPPIE J., SMITH H.

The chemical basis of the virulence of Brucella abortus. III. Foetal erythritol a cause of the localization of Brucella abortus in pregnant cows.
Brit. J. Exptl. Path., 1962, 43, 530-537.

(127) WILSON G.S., MILES A.A.

The serological differenciation of smooth strains of the Brucella group.
Brit. J. exp. Path., 1932, 13, 1-13.

(128) ZINNEMAN H.H., GLENSHUR H., HALL W.H.

The nature of blocking antibodies in human brucellosis.
J. Immunol., 1959, 83, 206-212.

# TABLE DES MATIERES

PLAN

INTRODUCTION page 1

1ère PARTIE : LES NOTIONS FONDAMENTALES page 3

1- Etiologie 4

1.1- Caractères généraux des Brucella 4

1.1.1- Morphologie 4

1.1.2- Culture 4

1.1.3- Etude en microscopie électronique 5

1.1.4- Constitution biochimique et antigénique 6

1.2- Les différentes variétés de Brucella 9

1.2.1- Critères d'identification classiques 9

1.2.2- Critères complémentaires actuels 12

- lystotypie 12

- tests d'oxydation métabolique 12

1.2.3- Conclusion 13

2- Pathogénie 15

2.1- Virulence des Brucella chez l'homme 15

2.2- Pénétration des Brucella dans l'organisme 15

2.2.1- Les sources de contamination 15

2.2.2- Les voies de pénétration 16

2.3- Localisation intra-cellulaire des brucelles 17

2.4- Réponses de l'organisme 17

2.4.1- Les réponses non spécifiques 17

2.4.1- Les réponses spécifiques 19

2.5- Développement de l'infection brucellienne 20

2.5.1- Au cours de la phase aigüe 20

2.5.2- Au cours de la phase chronique 21

.../...

3- Fréquence de la brucellose humaine dans le monde page 23
3.1- Fréquence de la brucellose en Amérique 23
3.1.1- Amérique du Nord 23
3.1.2- Amérique du Sud 25
3.2- Fréquence au Moyen-Orient et en Océanie 27
3.2.1- Au Moyen-Orient 27
3.2.2- En Océanie 29
3.3- Fréquence en Afrique 29
3.4- Fréquence en Europe 31
3.5- Fréquence en France 34
4- Diagnostic biologique de la brucellose 40
4.1- Le critère bactériologique : l'isolement des Brucella 40
4.2- Les critères sérologiques 41
4.2.1- L'épreuve de séro-agglutination en tubes 42
4.2.2- La réaction de fixation du complément 46
4.2.3- Le card test 47
4.2.4- La réaction d'immunofluorescence 48
4.2.5- Les tests plus récents 49
- l'hémagglutination passive 49
- le dosage radio-immunologique des anticorps 49
- les tests de l'immunité cellulaire 51
4.2.6- En Conclusion 51
4.3- L'intra-dermo-réaction à la mélitine 52

2ème PARTIE : LES ETUDES PERSONNELLES 55

1- Dépistage de la brucellose humaine en Côte d'Or 56
1.1- L'enquête sérologique 58
1.1.1- Principe 58
1.1.2- Résultats 59
1.2- L'enquête par le test allergique 71
1.2.1- Principe 71
1.2.2- Résultats 71

.../...

1.3- Les commentaires page 74
1.3.1- Sur l'enquête sérologique 74
- le choix des tests utilisés 74
- les observations 75
- la valeur relative des différents tests 77
- considérations générales 80
1.3.2- Sur l'enquête par le test allergique 83
2- Antibiothérapie de la brucellose 86
2.1- Les bases 86
2.2- Les thérapeutiques classiques 88
2.3- L'apport de la rifampicine 90
2.3.1- Les travaux expérimentaux 90
2.3.2- Les résultats connus chez l'homme 91
2.3.3- Nos observations 92
2.3.4- Les commentaires 98

CONCLUSIONS 100

BIBLIOGRAPHIE page 1 à 17